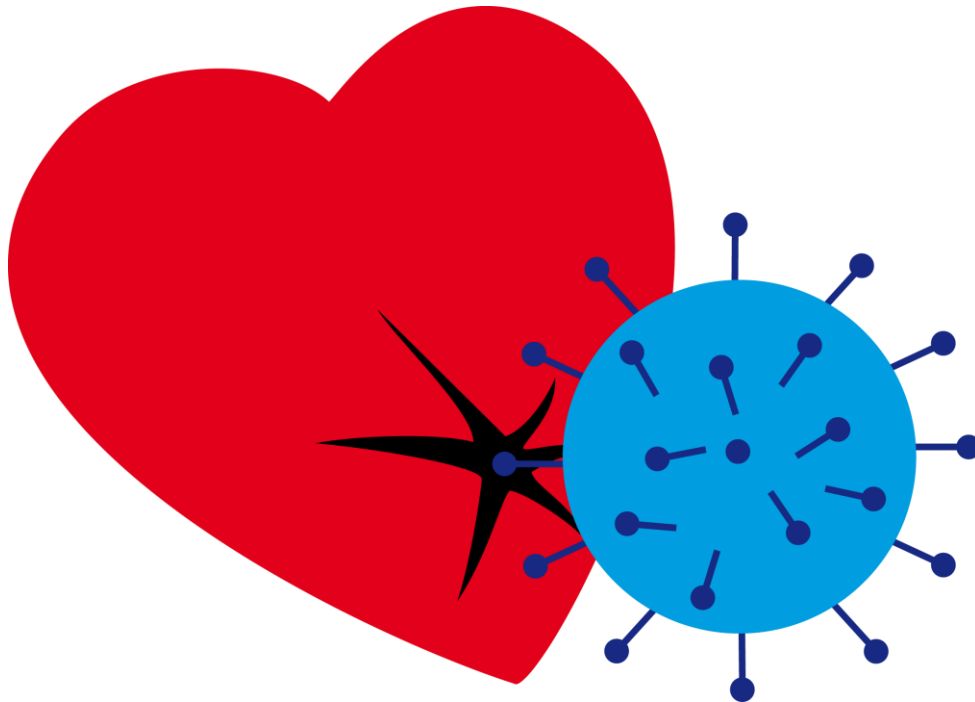


# „Herz, Virus und Immunsystem“

Gemeinsame Fortbildungsveranstaltung des Instituts für Cardiomyopathien Heidelberg  
und des Kardiologen-Qualitätszirkels Heidelberg-Mannheim



Mit freundlicher Unterstützung von



NOVARTIS

# DAS NOVARTIS- INFOPORTAL FÜR FACHKREISE

Sind Sie interessiert an aktuellen Themen rund um unsere Arzneimittel?  
Wollen Sie die neuesten Infos zu Kongressen und Fortbildungen?  
Dann lernen Sie *Zusammen Gesund* kennen!

[zusammen-  
gesund.de](https://zusammen-gesund.de)



# Immer gut informiert – mit *Zusammen Gesund!*

Schnell und auf den Punkt wissenschaftliche Informationen erhalten, auf Wunsch **speziell abgestimmt auf Ihr Fachgebiet?**

*Zusammen Gesund*, das **Infoportal für Fachkreise von Novartis**, macht es möglich!

Melden Sie sich am besten noch heute an und nutzen Sie das **breite Informations- und Serviceangebot**. Finden Sie heraus, was Sie am meisten interessiert.

## Kongresse

Sie konnten selbst nicht dabei sein, möchten aber trotzdem up to date bleiben? Im Menüpunkt „Kongresse“ finden Sie Zusammenfassungen oder Mitschnitte zu den relevanten **Kongressen, Experten-Interviews** sowie **Ankündigungen zu anstehenden Kongressen und Veranstaltungen** – damit Sie nichts mehr verpassen!



## Fortbildungen

Immer auf dem Laufenden bleiben – in kaum einem Gebiet so wichtig wie in der Medizin! Unter „Fortbildungen“ können Sie fundierte Weiterbildungen absolvieren: **CME-zertifizierte Fortbildungen**, rund um die Uhr verfügbare **Live-Webinare** und **Podcasts**.

## Medikamente/Indikationen

Sie suchen produktneutrale Informationen zu **Wirkmechanismen** oder wollen einen Blick in die **Fachinformation** werfen? Dann sind Sie unter „Medikamente“ richtig. **Indikationsspezifische Inhalte**, wie zum Beispiel Hintergrundinformationen zur Diagnose und Therapie sowie Studienzusammenfassungen finden Sie unter „Indikationen“.

## Webshop

Bestellen Sie schnell, bequem und **kostenfrei Materialien zur postalischen Zustellung**. Hier finden Sie u.a. Patientenmaterial über Therapiepässe, und Injektionsanleitungen bis zu Fragebogen zur Schweregraderfassung.

# Neugierig? Gleich anmelden!

zusammen-  
gesund.de 



zusammen-gesund.de

Haben Sie Lust bekommen, selbst einmal zu stöbern und die Inhalte zu entdecken? Dann melden Sie sich gleich an unter [www.zusammen-gesund.de/Anmeldung](http://www.zusammen-gesund.de/Anmeldung)

Oder scannen Sie diesen QR-Code mit Ihrem Smartphone und nutzen Sie so den schnellen Weg zur Registrierung bei *Zusammen Gesund!*

**Wir freuen uns auf Ihren Besuch!**



UNIVERSITÄTS  
KLINIKUM  
HEIDELBERG



# Herz, Virus und Immunsystem

Mai 2020 - Prof. Dr. Ziya Kaya



# Myokarditis – Definition

## Definitionen und diagnostische Kriterien

Die inflammatorische Kardiomyopathie und Myokarditis gehört in den ESC (European Society of Cardiology)- und AHA (American Heart Association)-Klassifikationen zu den

„**nichtischämischen**“ **DCM**, wobei hier auch eine segmentale Kontraktionsstörung ohne wesentliche Ventrikeldilatation ausreicht, wenn die qualitativen **Dallas-** oder am besten die quantitativen **WHF (World Heart Federation)-Kriterien** erfüllt sind.

# Myokarditis – Definition / Kriterien

## Dallas-Kriterien:

**Aktive Myokarditis:** gruppiertes **Infiltrat** von  $\geq 3$  Zellen mit **Degeneration** und **Nekrose** umgebender Myozyten, die nicht ischämisch bedingt sind.

**„borderline myocarditis“:** Fehlen von Degeneration und Nekrose - *Grenzbefund*.

Sind in der Folgebiopsie alle 3 Kriterien noch positiv, handelt es sich um eine **anhaltende („ongoing“)** Myokarditis.

Fehlen Degeneration und Nekrose, aber findet sich noch ein Restinfiltrat, ist es eine **Myokarditis in Abheilung („resolving“)**.

## WHF (World Heart Federation)-Kriterien:

**Aktive Myokarditis:**  $\geq 50$  infiltrierende Zellen/mm<sub>2</sub>

**Chronische Myokarditis:**  $\geq 14$  Leukozyten/mm<sub>2</sub> einschließlich 4 Monozyten/mm<sub>2</sub>, wobei darin mindestens 7 CD3-T-Lymphozyten enthalten sein sollten

# Myokarditis – Ätiologie

## 1. Infektiöse Myokarditis

### Viren

RNA-Viren: Coxsackie-Viren, Echoviren, Polioviren, Influenzavirus A und B, RSV („respiratory syncytial virus“), Mumpsvirus, Masernvirus, Rötelnvirus, HIV-1

DNA-Viren: Adenoviren, Parvovirus B19, Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus (HHV 4), humanes Herpesvirus 6 (HHV 6), Varizella-zoster-Virus, Herpes-simplex-Virus, Variola-Virus, Vaccinia-Virus

**Bakterien:** Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Meningokokken

**Spirochäten:** Borrelien (Lyme-Erkrankung), Leptospiren (M. Weil)

**Pilze:** Aspergillen, Actinomyzeten, Blastomyzeten, Candida, Coccidiomykose

**Protozoen:** Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii, Entamoeben, Leishmanien

**Parasiten:** Trichinella spiralis, Echinococcus granulosus, Taenia solium, Rickettsien  
Coxiella burnetii (Q-Fieber), Rickettsien



# Myokarditis – Ätiologie

## 2. Immunvermittelte Myokarditis

**Allergene:** Tetanustoxoid, Impfstoffe, Serumkrankheit; Wirkstoffe: Penicillin, Cefaclor, Colchizin, Furosemid, Isoniazid, Lidocain, Tetracyclin

**Alloantigene:** Transplantatabstoßung

**Autoantigene:** lymphozytärer Myokarditis, Riesenzellmyokarditis, kardiale Antigene (beta1-adrenerge Rezeptoren, kardiales Troponin I, kardiales myosin, u.a.)

*Assoziiert mit Autoimmunerkrankungen:*

Systemischer Lupus erythematosus, rheumatoide Arthritis, Churg-Strauss-Syndrom, Kawasaki-Erkrankung, entzündliche Darmerkrankungen, Sklerodermie, Polymyositis, Wegener-Granulomatose, rheumatisches Fieber, eosinophile Myokarditis [Löffler]

# Myokarditis – Ätiologie

## 3. Toxische Myokarditis

<b>Droge/Medikament:</b>	Amphetamin, Anthrazyklin, Kokain, Cyclophosphamid, Ethanol, Fluoruracil, Lithium, immunologische Checkpoint-Blockade
<b>Schwermetalle:</b>	Kupfer, Kobalt, Chrom, Eisen, Blei
<b>Verschiedenes:</b>	Schlangenbisse; Bienen- und Wespenstiche, Kohlenmonoxid, Inhalanzen
<b>Physikalische Einflüsse:</b>	Bestrahlung, Elektroschock

# Myokarditis – Klinik / Befund

## Klinik

- unspezifische Symptomatik mit Schwäche, Müdigkeit, Gliederschmerzen
- thorakales Engegefühl
- Palpitationen / Rhythmusstörungen
- Herzinsuffizienzzeichen - Dyspnoe, Ödemen

# Myokarditis – Diagnostik

- **EKG:**
  - Rhythmusstörungen, variable Blockbilder, ST/T-Wellen-Veränderungen
- **Echo:**
  - Perikarderguß, eingeschränkte LV-Funktion
- **Labor:**
  - NT-proBNP, hsTroponine und CRP erhöht
  - (Bei V.a. rheum. Prozess: Rheumafaktoren, ANA, ENA. Ggf. Serologie bei V.a. best. Infektionen (HIV, Hep. C, Borrelien, u.a.). Ggf. AAK bei Autoimmunmyokarditis.)
- **Herzkatheter / Koronarangiographie:**
  - Ausschluss signif. KHK bzw. Myokardinfarkt
- **Myokardbiopsie:**
  - Biopsie: histologische + immunhistologische Färbungen
  - ggf. (RT)-PCR-Diagnostik: Virusnachweis
- **MRT**

# Myokarditis – Diagnostik

## Myokardbiopsie

1. Sichere Diagnosestellung aufgrund anamnestischer und nicht-invasiver Untersuchungsmethoden ist nicht möglich
2. Das Ausmaß der Symptomatik korreliert nicht mit dem myokardialen Entzündungsprozeß bzw. virologischen Status

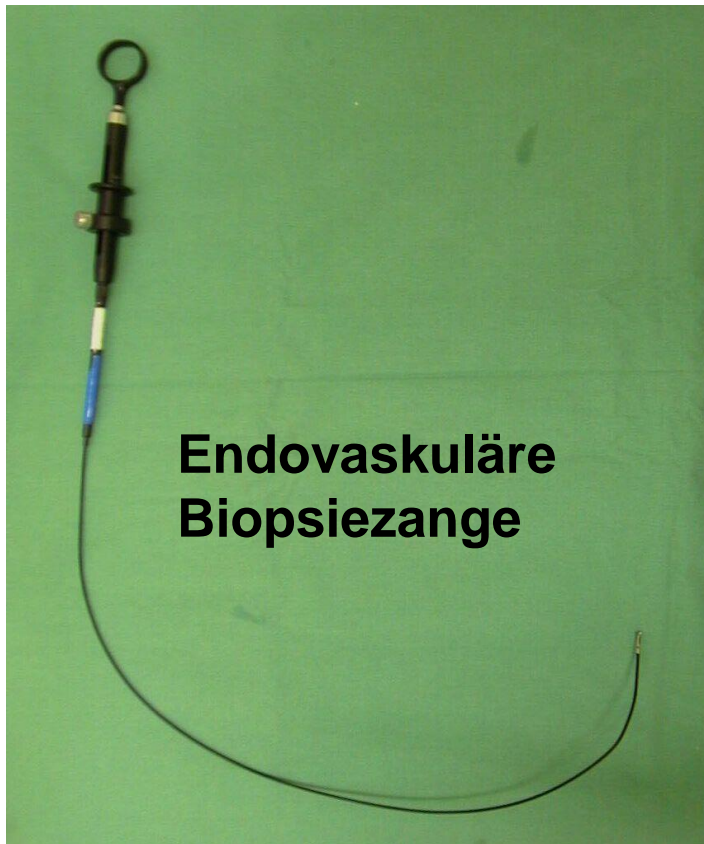
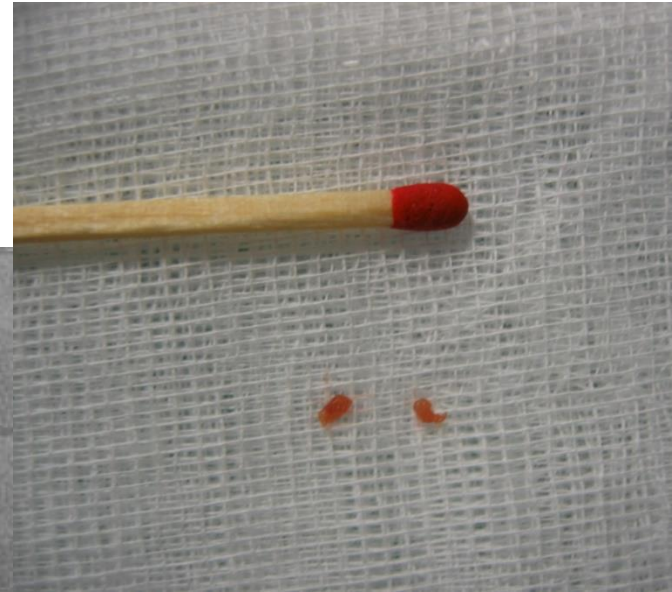


Indikation zur Myokardbiopsie

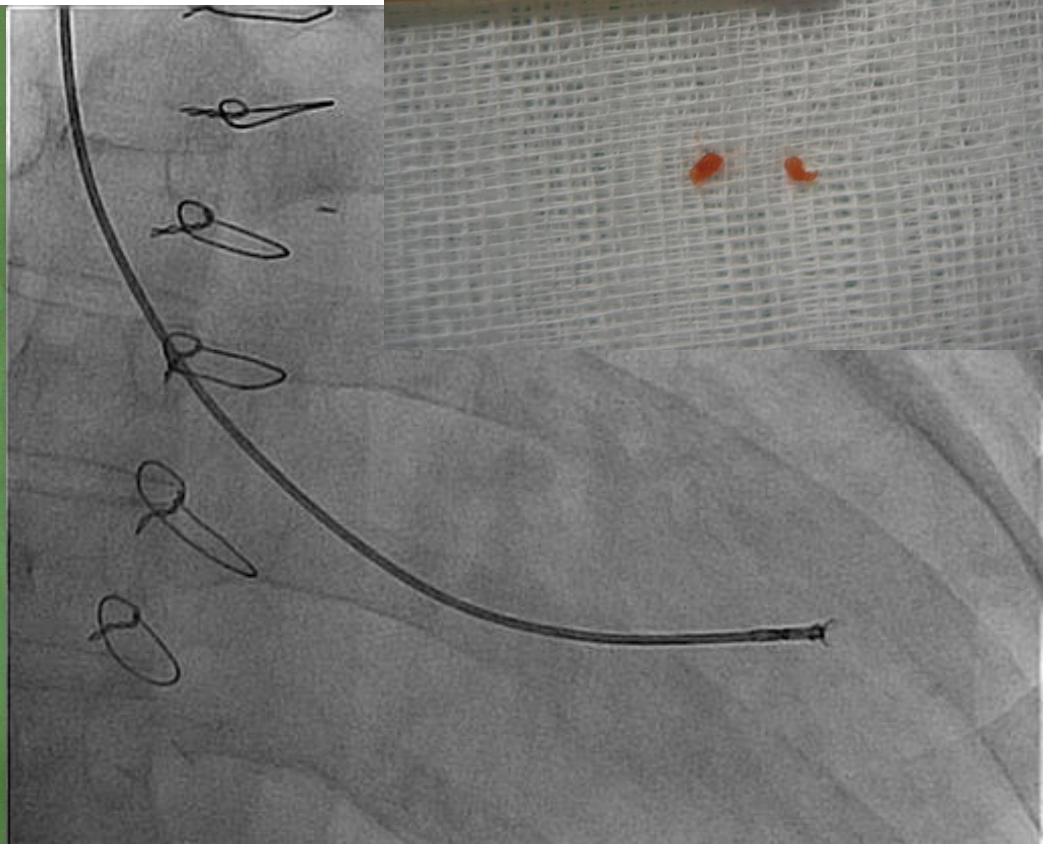
# Myokarditis – Diagnostik

## Myokardbiopsie

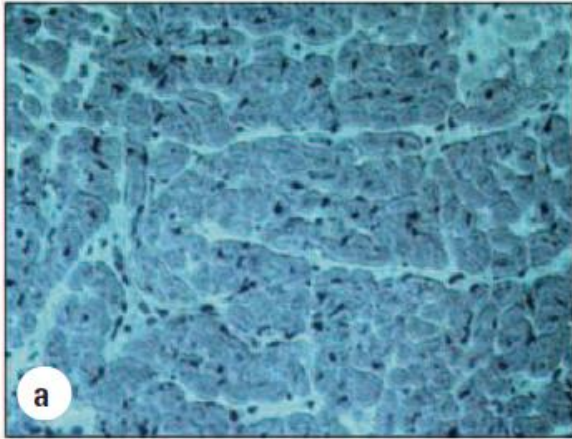
Myokardbiopsie im RV (transvenös)  
oder LV (transarteriell)



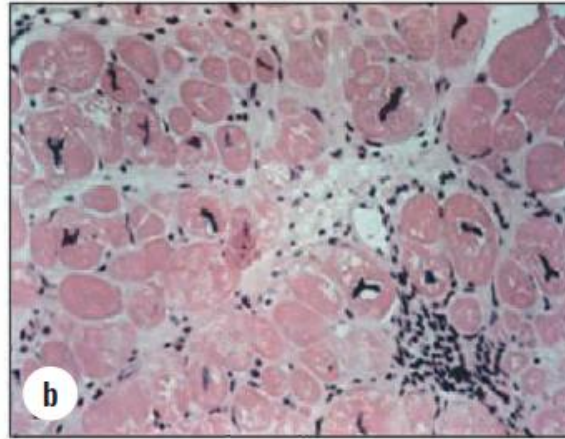
Endovaskuläre  
Biopsiezange



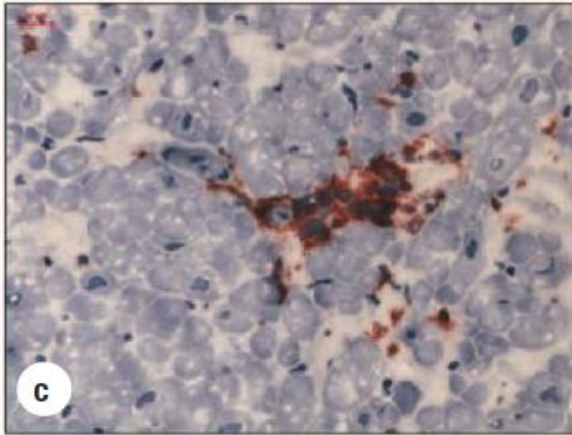




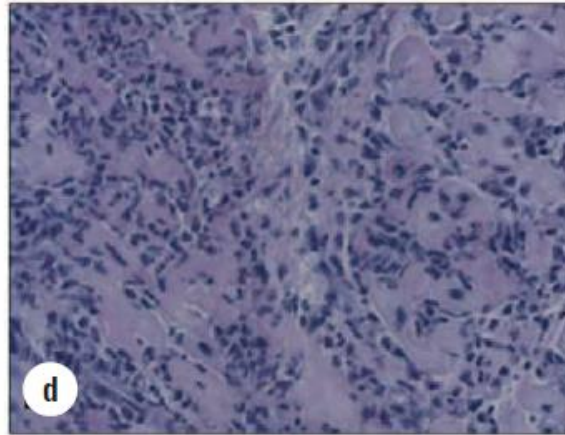
**(a):** Normales Myokard



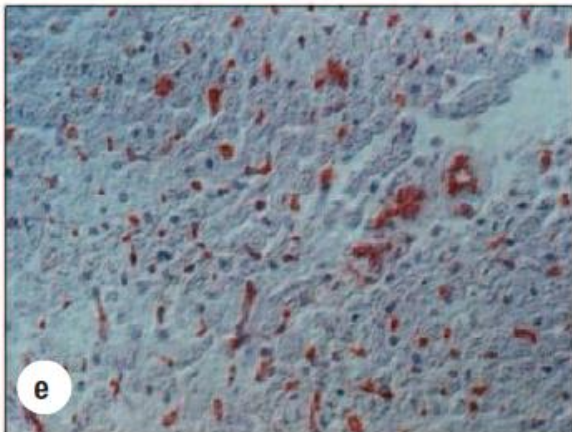
**(b):** fokales Infiltrat ohne eindeutige Myokardzelluntergänge (Borderline-Myokarditis)



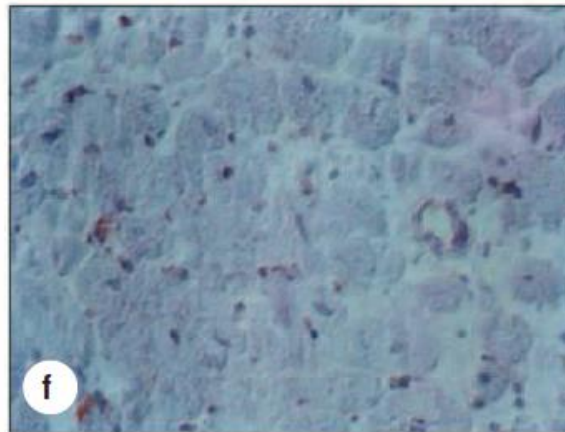
**(c):** gering ausgeprägte akute Myokarditis mit kleinem fokalen Lymphozytäreninfiltrat und Untergang einzelner Myozyten



**(d):** diffuse lymphozytäre Infiltration mit einigen Plasmazellen und Eosinophilen

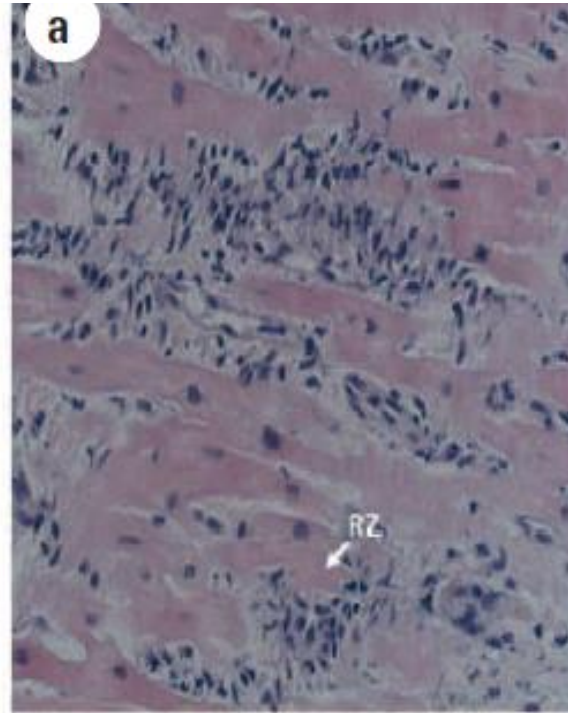


**(e, f):** die Expression von Zelladhäsionsmolekülen wie dem CD54/ICAM-1; **(e):** mit zunehmender Entzündung steigt die CD54-Expression im Gewebe deutlich an; **(f)** belegt eine myokardiale Entzündung auch in den Fällen, in denen gering ausgeprägte zelluläre Infiltrate durch die Färbung nicht erfasst wurden.



# Myokarditis – Diagnostik

## Myokardbiopsie



**(a):** Histologischer Nachweis einer Riesenzellmyokarditis (RZ) bei einem Patienten mit klinisch akuter Myokarditis.

# Myokarditis – Diagnostik

## Myokardbiopsie

**Tab. 3** Mikrobielle Ätiologie des Marburger [6, 21] und des Berliner Registers [23]

<i>Marburger Biopsieregister</i>	Inflammation EF > 45 %	Inflammation EF < 45 %	Keine Inflammation EF > 45 %	Keine Inflammation EF < 45 %	<i>Berlin-Register</i>
Patienten (n)	816	282	1663	584	245
Autoreaktiv (%) (virusnegativ)	70,2	55,9	69,5	77,80	32,6
Parvovirus B19 <sup>a</sup>	20,4	33,3	23,9	17,6	34,7
Zytomegalievirus	3,1	3,9	2,0	0,8	0
Enterovirus	1,5	2,8	1,1	0,5	3,7
Adenovirus	1,5	2,8	1,1	0,5	1,6
Epstein-Barr-Virus	1,2	0,9	1,1	0,8	0,8
HHV6	5,3	4,8	3,7	4,1	8,2
<i>Borrelia burgdorferi</i>	0	0,1	0	0	0
Hepatitis C	0	0,1	0	0	0,8
<i>Rickettsia burnetii</i>	0,1	0	0,1	0	0
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0,1	0	0,1	0	0

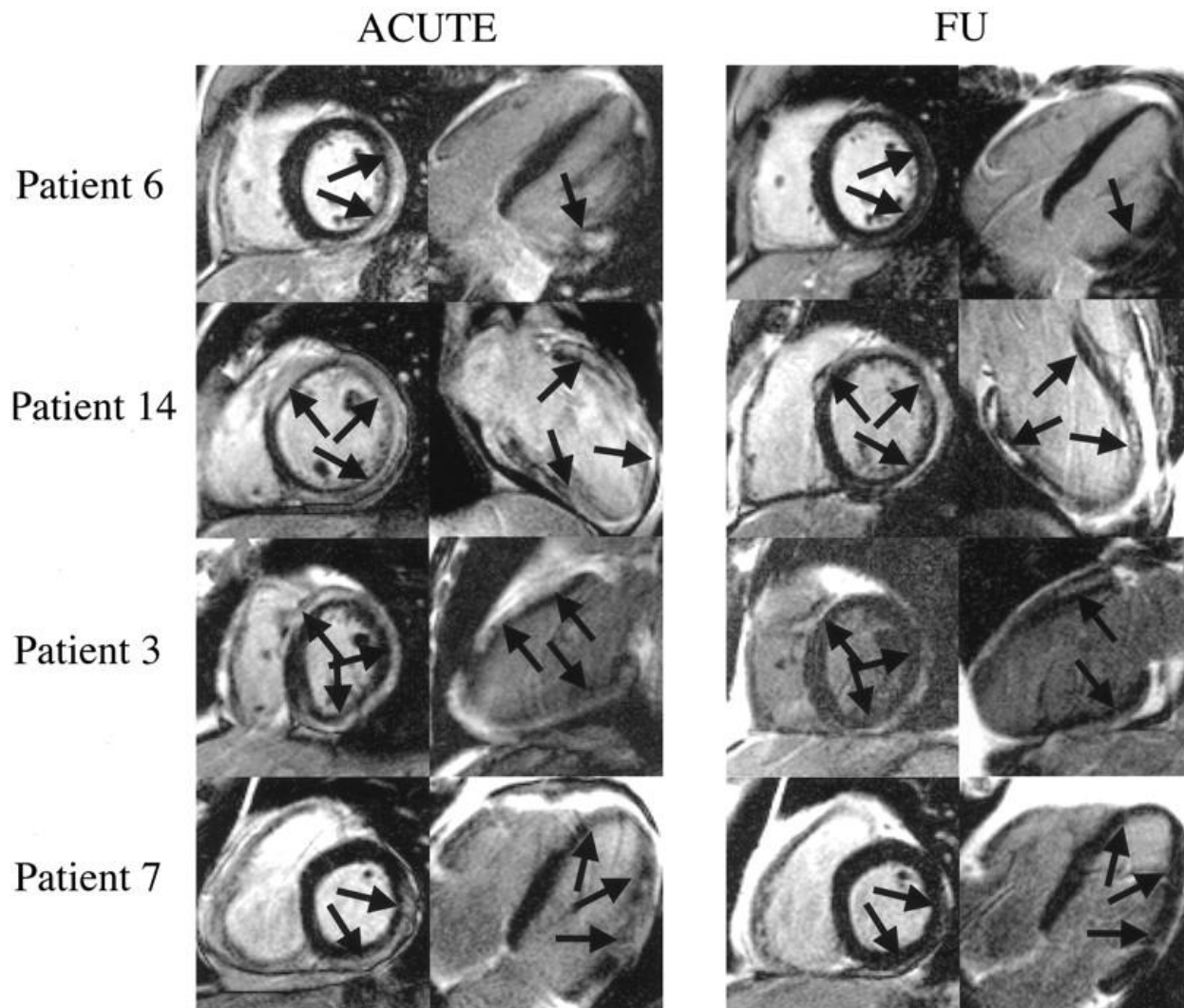
EF Ejektionsfraktion, HHV6 humanes Herpesvirus 6

<sup>a</sup>Auch häufiger kombiniert mit HHV6 in 2,4–3,1 % oder seltener mit EBV über alle hämodynamischen Gruppen des Marburger und ebenso auch des Berliner Registers



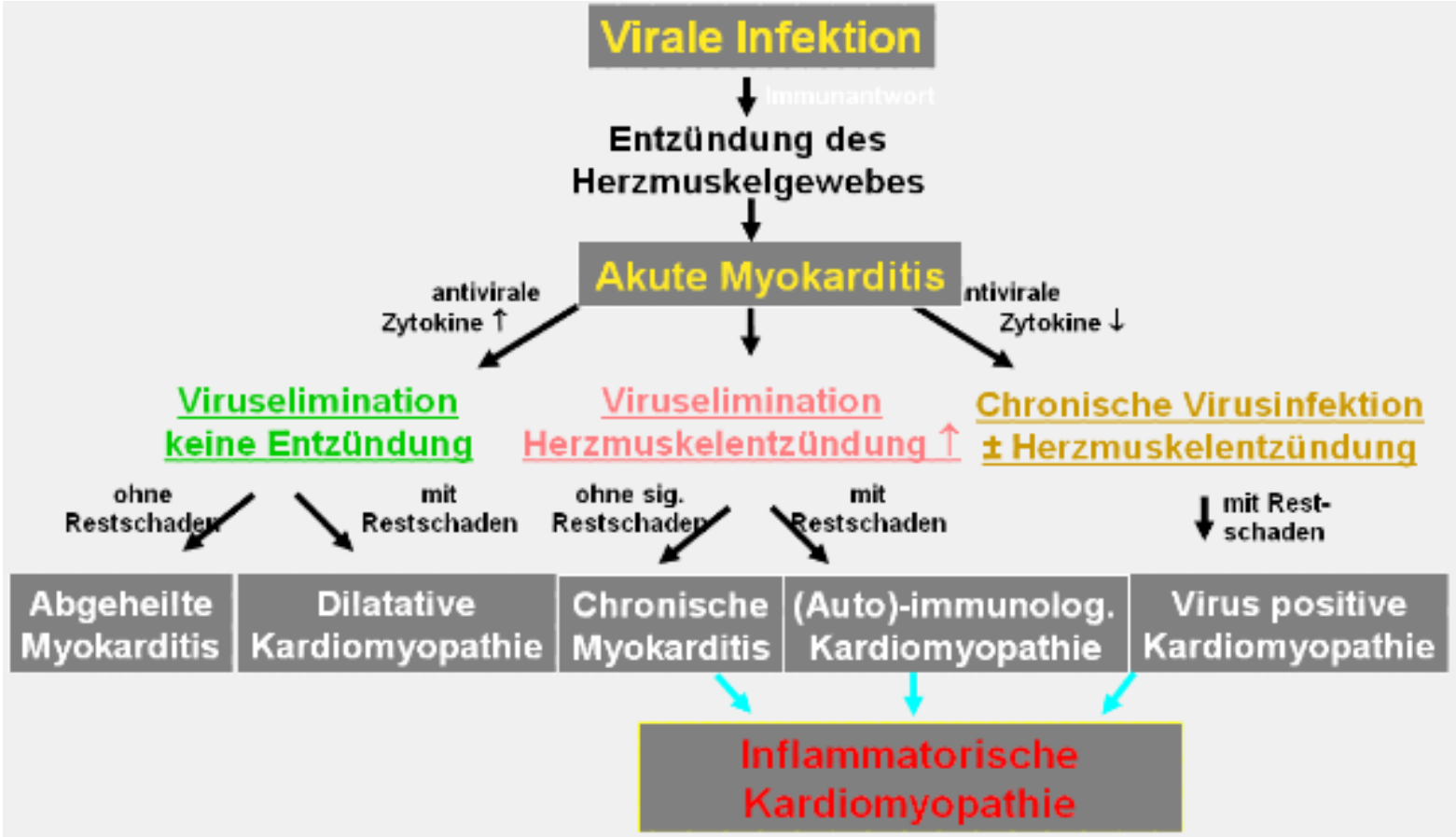
# Myokarditis – Diagnostik

## MRT



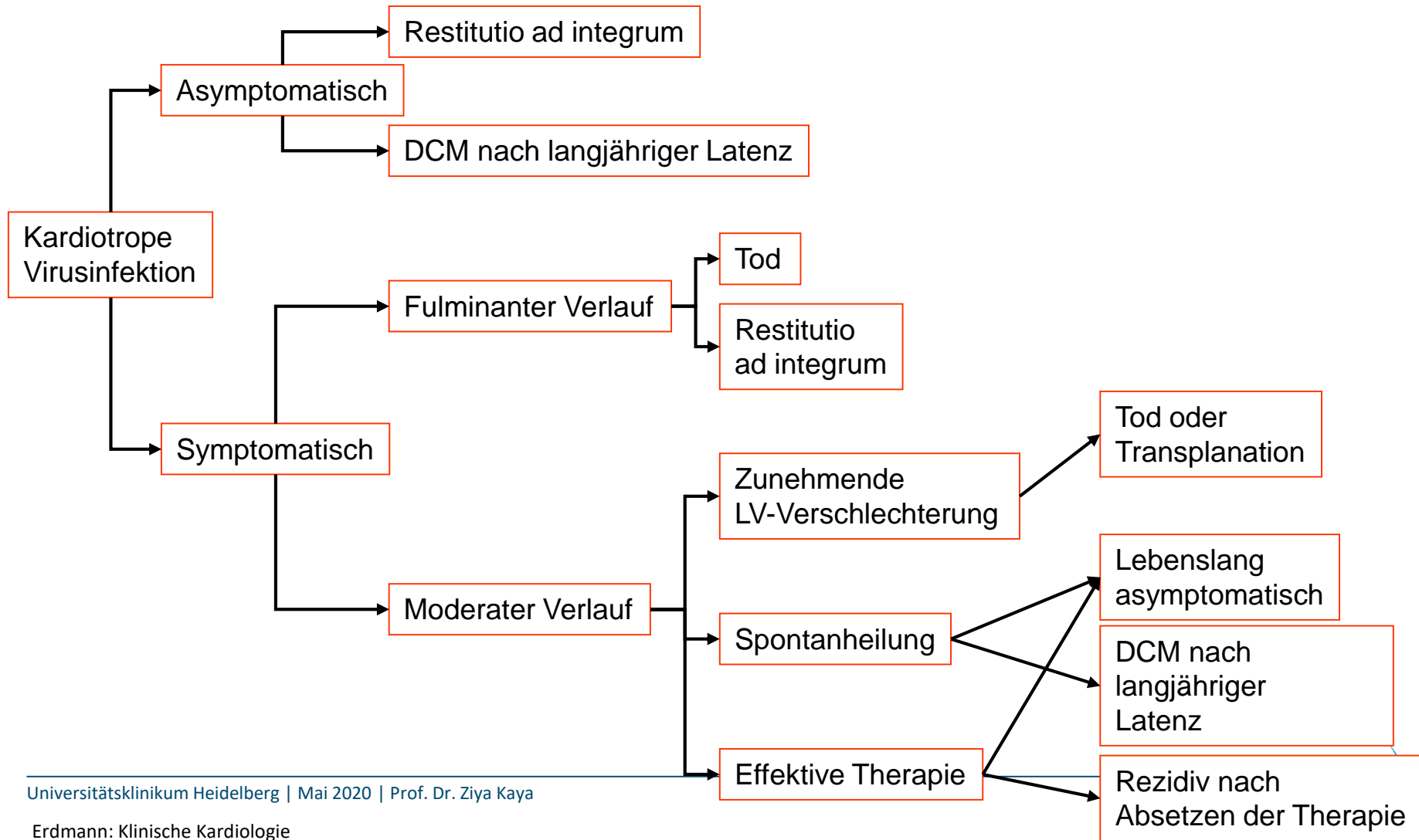
# Myokarditis

## Verlauf und Bezeichnung der viralen Myokarditis



# Myokarditis

## Klinischer Verlauf der viralen Myokarditis





# Myokarditis – Therapie

## Allgemein

- Körperliche Schonung
- Rhythmus-Überwachung
- Ggf. Herzinsuffizienztherapie
- Bei Perikarderguss: Colchicin, Antiphlogistika
- Ggf. Lifevest (z.B. bei schweren ventrikulären Rhythmusstörungen, bei deutlich eingeschränkter LV-Funktion < 35%)
- Bei hämodynamischer Instabilität:
  - Assist device (z.B. ECMO, LVAD) as bridge to recover or to transplant

⇒ folgenlose Ausheilung möglich (> 50% in ersten 2 Wochen), aber gelegentlich Progression zur DCM

# Myokarditis – Therapie

## Speziell

### *Abhängig von Ätiologie und Ergebnis der Diagnostik:*

Mittels PCR oder In-situ-Hybridisierung eine **virale oder eine bakterielle Myokarditis ausgeschlossen** -> kann eine immunsuppressive Behandlung mit **Kortikoiden, Azathioprin oder Cyclosporin** begonnen werden.

**Riesenzellmyokarditis** und **eosinophile Karditis** im Akutstadium -> kann **Therapie mit Kortikoiden und Immunsuppressiva** eine lebensrettende Maßnahme sein.

Für die **virusinduzierte inflammatorische Kardiomyopathie** -> geben mehrere nichtrandomisierte Studien Hinweise auf eine erfolgreiche Anwendung von **i. v. Immunglobulinen**.

Ggf. **Immunadsorption** bei durch **kardiale Autoantikörper** induzierter iCMP.

Ggf. **Interferon beta 1b** bei **Entero- und Adenoviren positiver Myokarditis**.

# Myokarditis – Therapie

## Speziell

### Fulminanter Verlauf:

**Tabelle 2:** Immunsuppression bei akuter Riesenzellmyokarditis

OKT-3-Antikörper	5 mg/die über 7 Tage
Cyclosporin	angestrebter Talspiegel: 100–150 µg
Methylprednisolon	10 mg/kg KK (3 Tage) 1 mg/kg KG (2–4 Wochen) Reduktion um 10 mg/2 Wochen bis auf 10 mg/die (Behandlungsdauer mindestens 12 Monate)
Pantozol®	20 mg/die
Calcimagon D3 Kautabletten®	1x1/die

### Weniger fulminanter Verlauf:

Treten Medikamentennebenwirkungen auf:

Kombination aus Cyclosporin+Kortison

Dosis der Medikamente durch eine additive Gabe von Azathioprin (100–150 mg/d), oder durch einen Wechsel auf 15 mg/Woche Metotrexat (MTX) + 5 mg/Woche Folsäure reduziert werden

# Myokarditis – Therapie

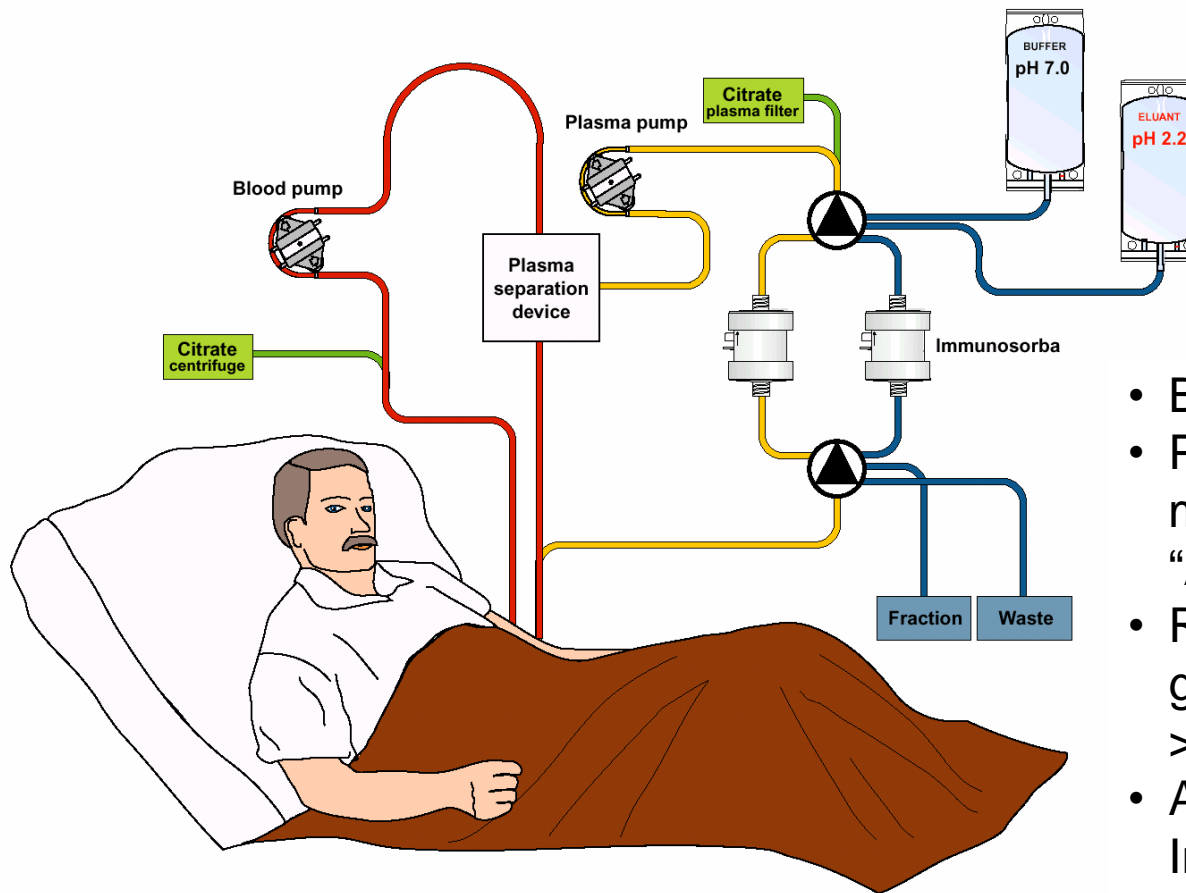
## Speziell

Behandlung der **eosinophilen Myokarditis**, der **chronisch-lymphozytären Myokarditis** und der **Autoimmun-myokarditiden** (Behandlungsdauer 6 Monate)

Methylprednisolon	1 mg/kg KG (2–4 Wochen) Reduktion um 10 mg/2 Wochen bis auf 10 mg/die
Azathioprin	100–150 mg/die
Pantozol®	20 mg/die
Calcimagon D3 Kautabletten®	1x1/die

# Myokarditis – Therapie

## Speziell



- Behandlungszyklus à 5 Tage
- Pro Tag ca. 4-6 h = mehrfacher Plasma-“Austausch“
- Reduktion der Immunglobulinkonzentration um >95%
- Anschliessend Immunglobulinersatz

# Myokarditis

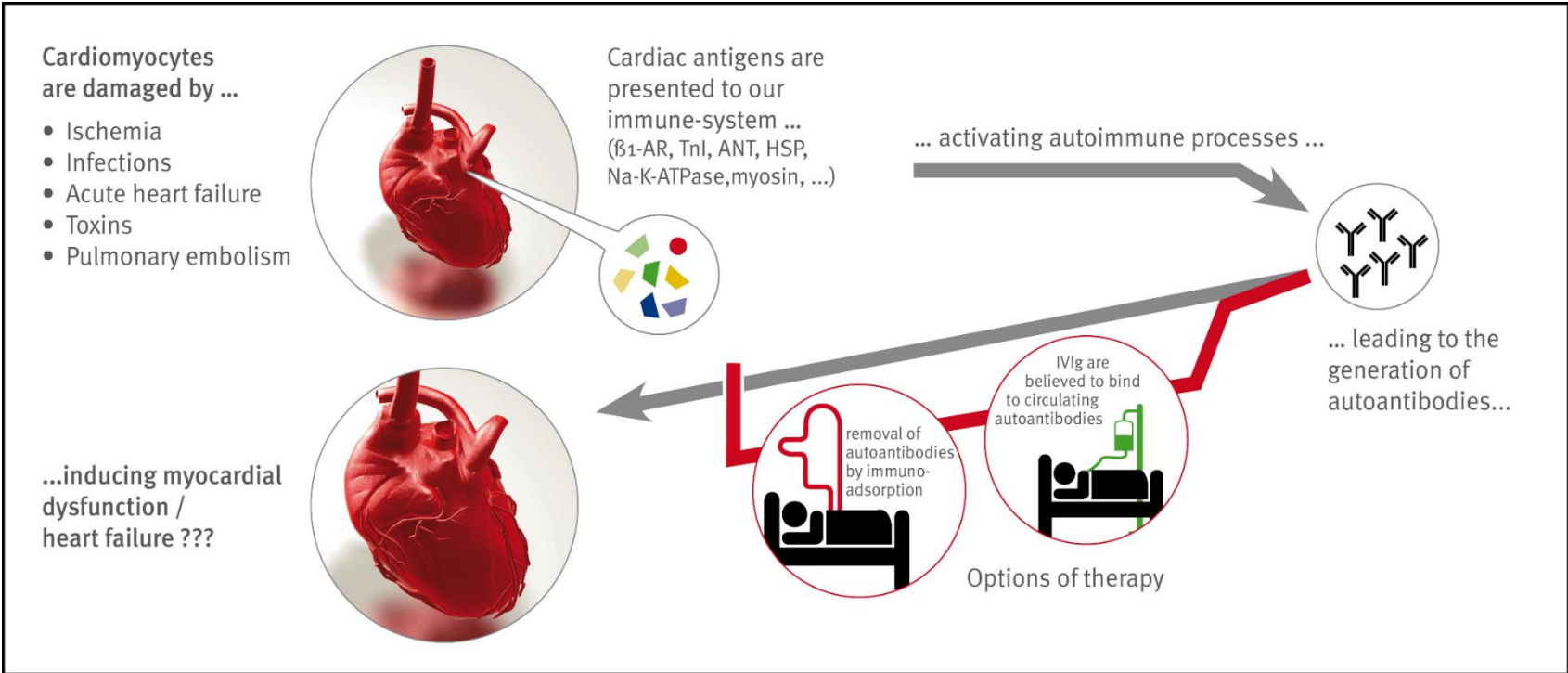
## Zusammenfassung

- Diagnostische Hinweise durch Anamnese, körperl. Untersuchung, EKG, Echokardiographie, Labor sowie die Kardio-MRT.
- Ätiologische Diagnose mittels Endomyokardbiopsie und histologische, immunhistologische und molekulare Aufarbeitung.
- Bei Ausschluss einer viralen Genese empfiehlt sich eine immunsuppressive Therapie.
- Bei viraler Myokarditis können i. v. Immunglobuline eingesetzt werden.
- Interferon beta Therapie verbessert die Symptomatik (NYHA), aber nicht die LV-Funktion.
- Eine Immunadsorptionsbehandlung scheint effektiv zu sein und wird in randomisierten Studien weiter untersucht.



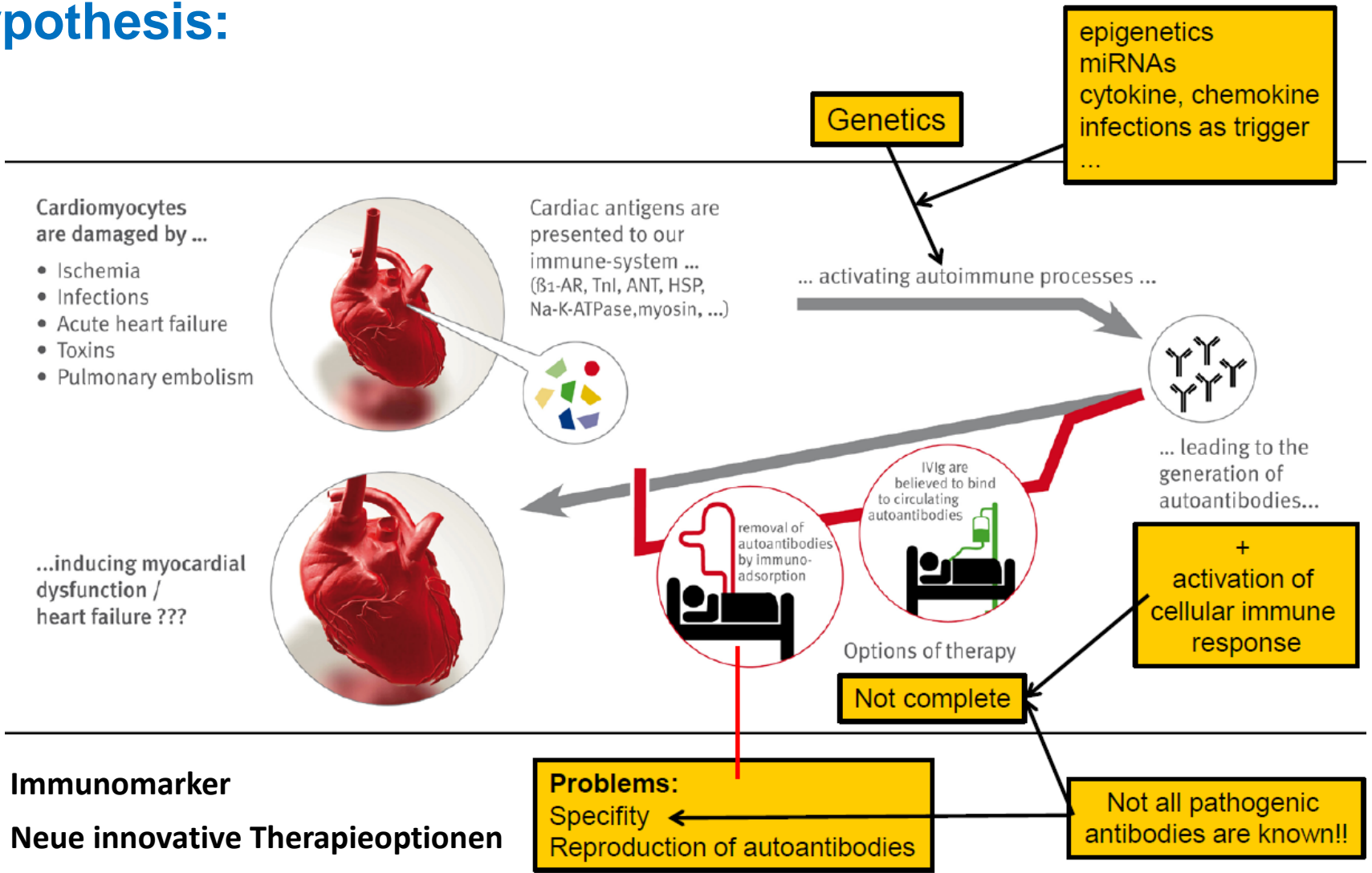
# Myokarditis – kardiales Autoantigen

## Hypothesis:



# Myokarditis – kardiales Autoantigen

## Hypothesis:



- ➔ Immunomarker
- ➔ Neue innovative Therapieoptionen

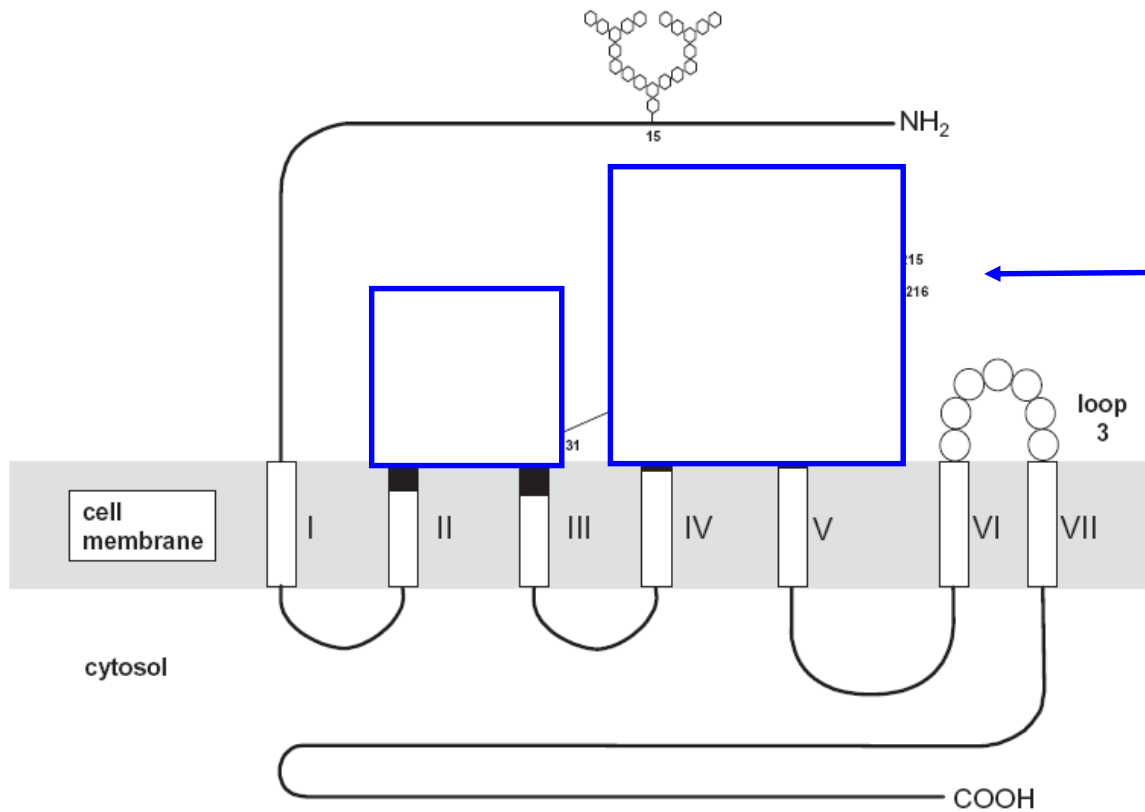
# Myokarditis – kardiales Autoantigen

## Zielstrukturen kardialer Auto-Antikörper

- ADP-ATP-Carrier (Schultheiss 1988)
- Sarcolemmal proteins (Latif 1990, Nishimura 2003)
- Cytoskeletal proteins (Maisch 1983, Latif 1993)
- Contractile proteins:
  - $\alpha$ -Myosin (Caforio 1992, Waraich 2001, Eriksson 2003)
  - Troponin I (Okazaki 2003, Kaya 2006)
- G-protein coupled receptors:
  - $\beta_1$ -adrenoreceptor (Limas 1990, Wallukat 1991, Jahns 2004)
  - muscarinic  $M_2$  receptors (Fu 1993)
  - $AT_1$  receptor (Wallukat 1999)

# Myokarditis – kardiales Autoantigen

## Beta1-adrenerger Rezeptor



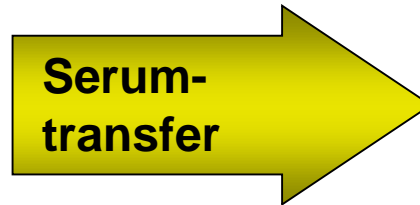
**Bereiche gegen die  $\beta$ 1-Autoantikörper von DCM-Patienten gerichtet sind.**

# Myokarditis – kardiales Autoantigen

## Beta1-adrenerger Rezeptor

( I )

Immunisierung von Ratten gegen den  $\beta$ 1-Rezeptor-Loop II ( $\beta$ 1-ECII)



( II )

Transfer von Seren anti- $\beta$ 1-ECII-positiver Ratten

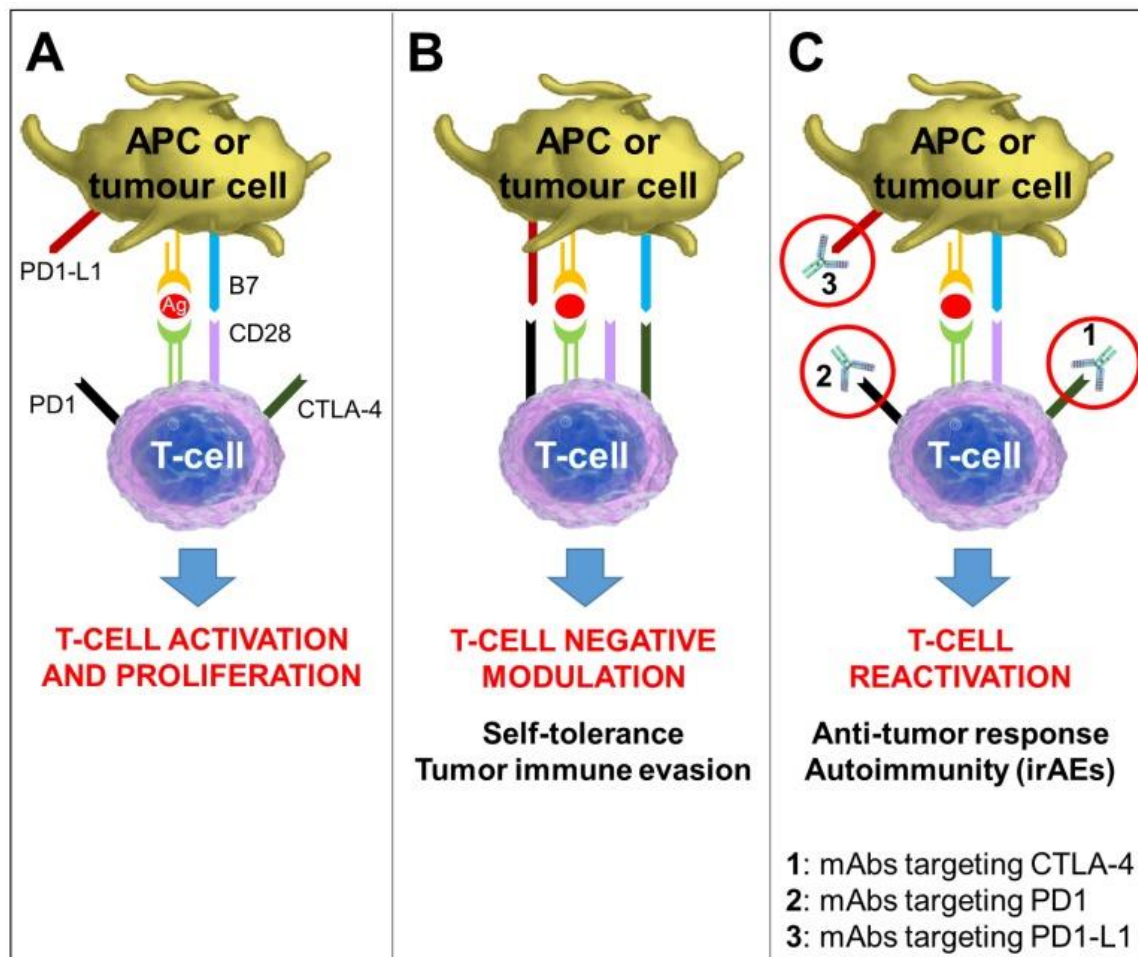


- Ratten bildeten anti- $\beta$ 1-ECII Antikörper
- Ratten entwickelten eine schwere, progressive linksventrikuläre Dilatation und Dysfunktion

- Ratten entwickelten einen vergleichbaren kardiomyop. Phänotyp innerhalb vergleichbarer Zeitrahmen

# Myokarditis – kardiales Autoantigen

## Kardiales Troponin I und Immun-Checkpoint-Inhibitoren





# Myokarditis – kardiales Autoantigen

## Kardiales Troponin I und Immun-Checkpoint-Inhibitoren

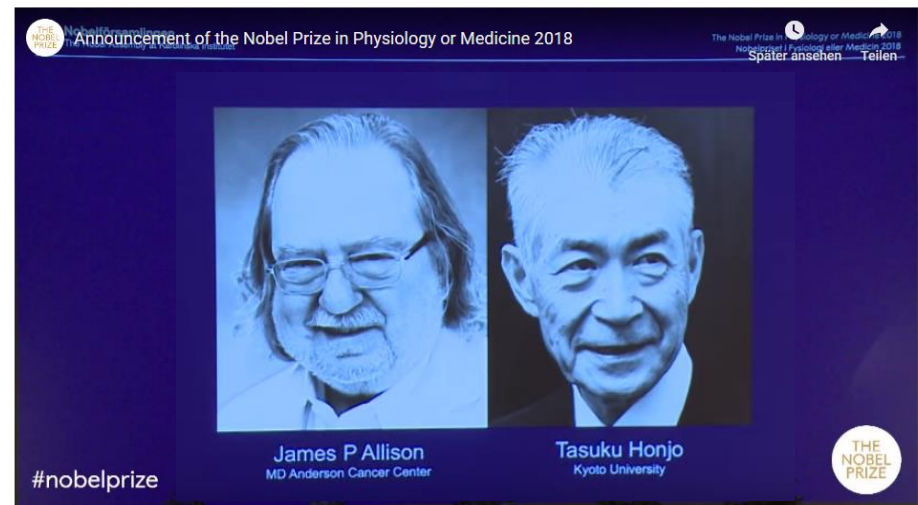
Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice..

Nishimura H,.., **Honjo T.** *Science.* 2001

Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice.

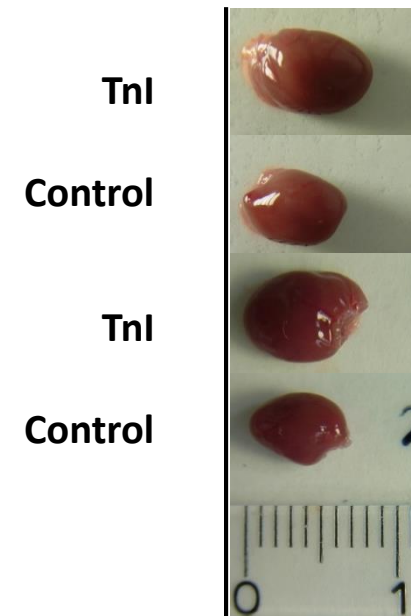
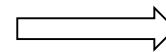
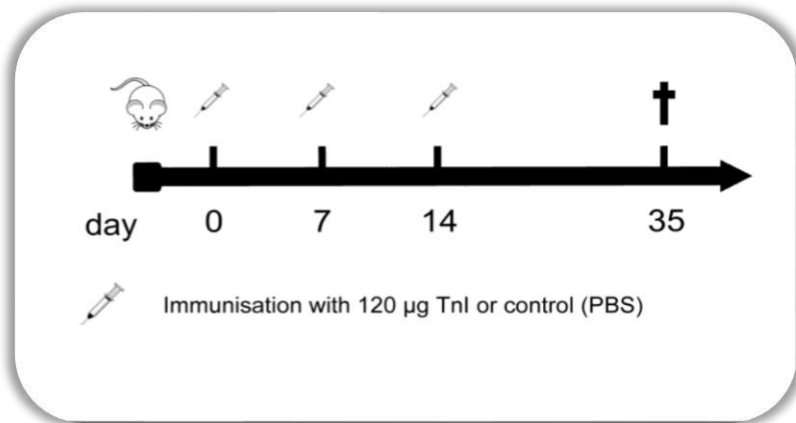
.Okazaki T,.., **Honjo T.** *Nat Med.* 2003

### Die Verleihung des Medizin-Nobelpreises 2018

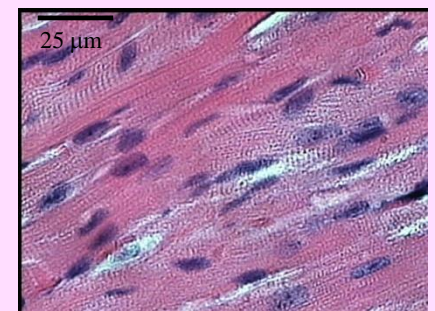
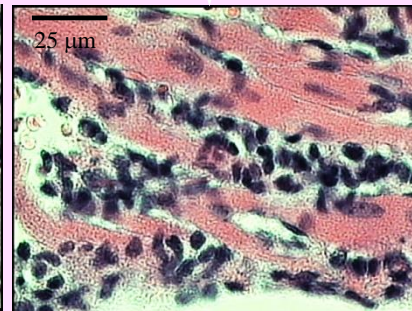
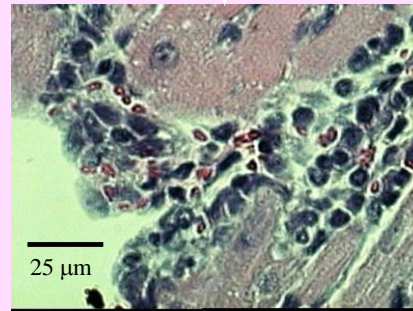
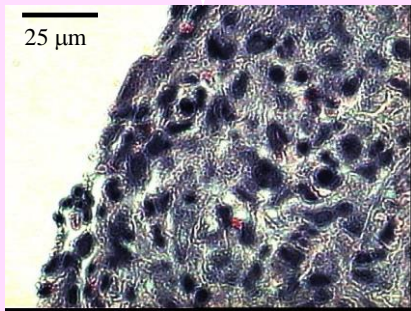
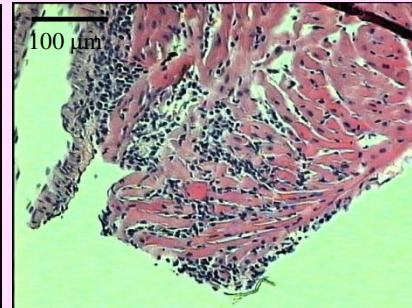
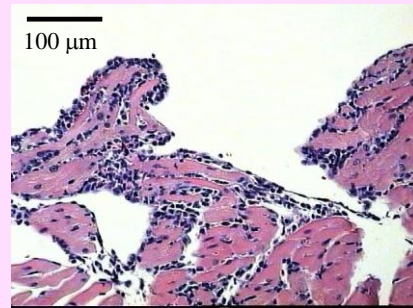
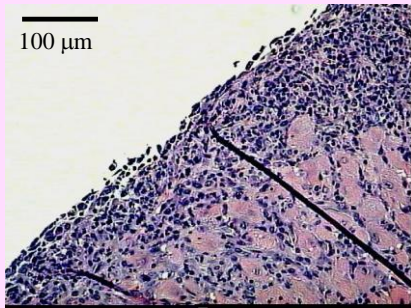


# Myokarditis – kardiales Autoantigen

## Kardiales Troponin I und Immun-Checkpoint-Inhibitoren



## H&E - TnI



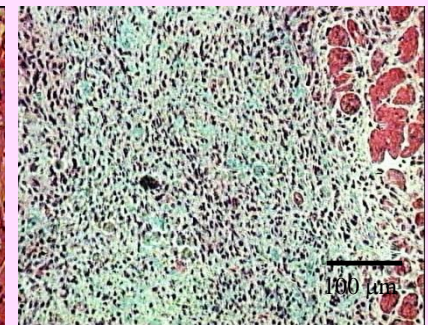
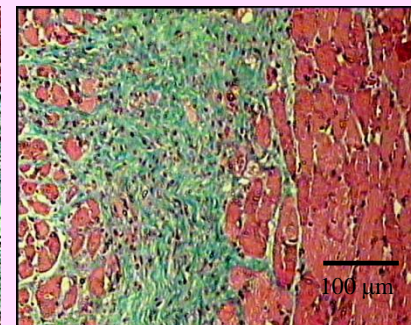
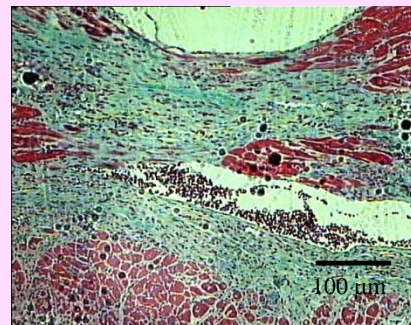
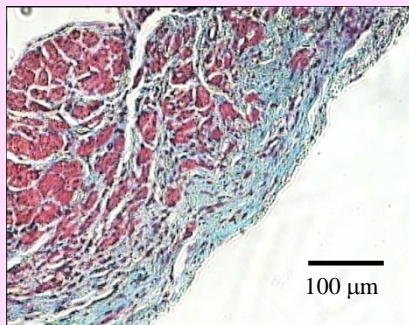
a)

b)

c)

d)

## Masson's-Trichrome - TnI



f)

g)

h)

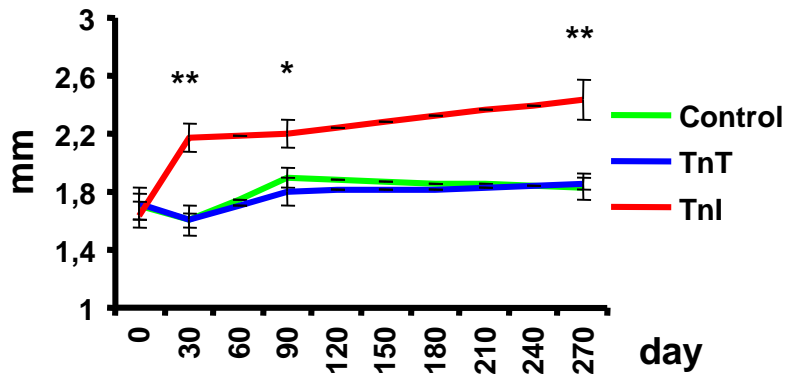
i)



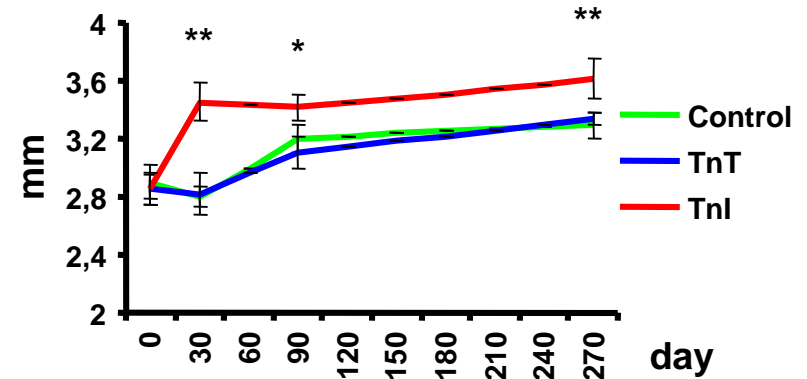
# Myokarditis – kardiales Autoantigen

## Kardiales Troponin I

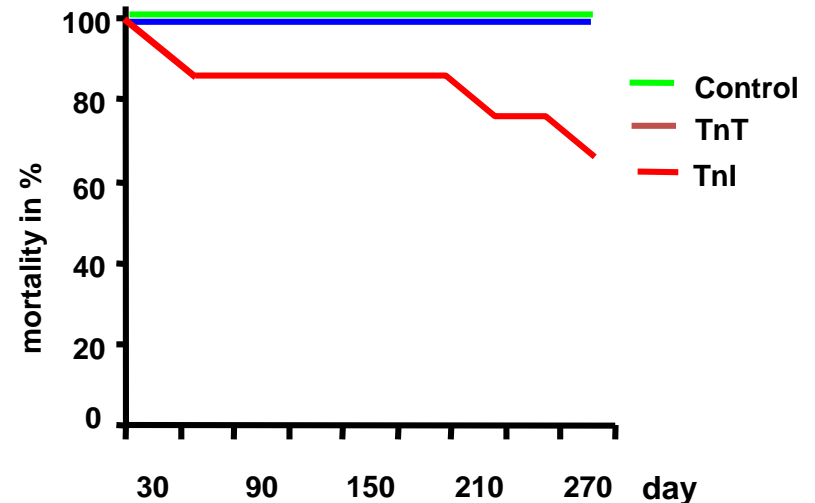
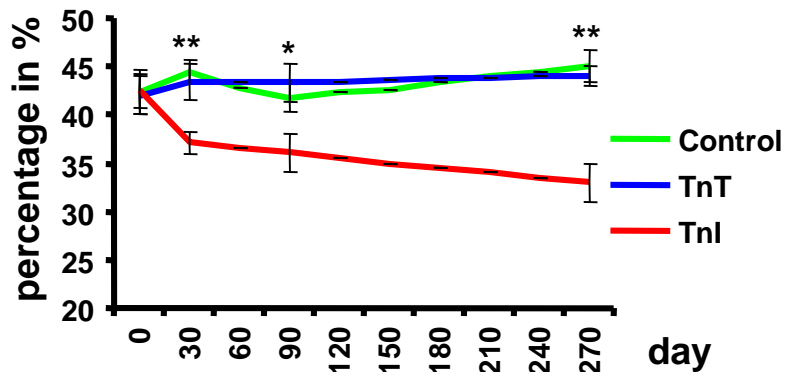
Left-ventricular endsystolic diameter



Left-ventrikular enddiastolic diameter



fractional shortening



\*\* = P < 0,01

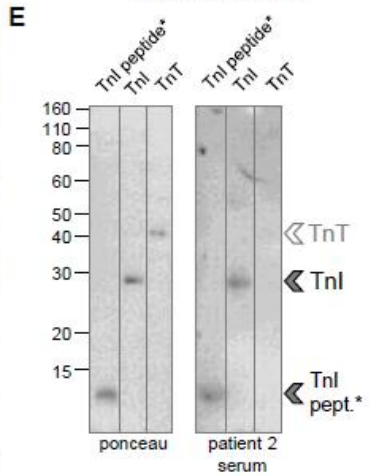
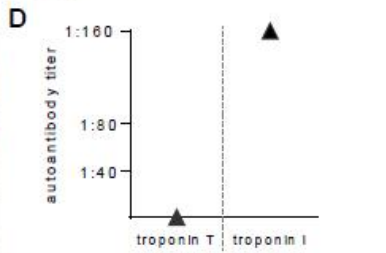
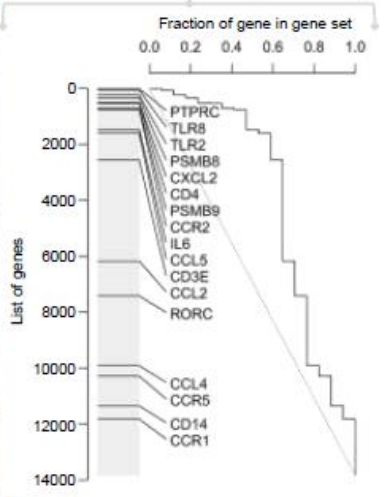
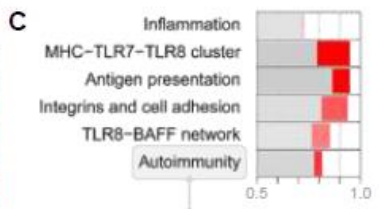
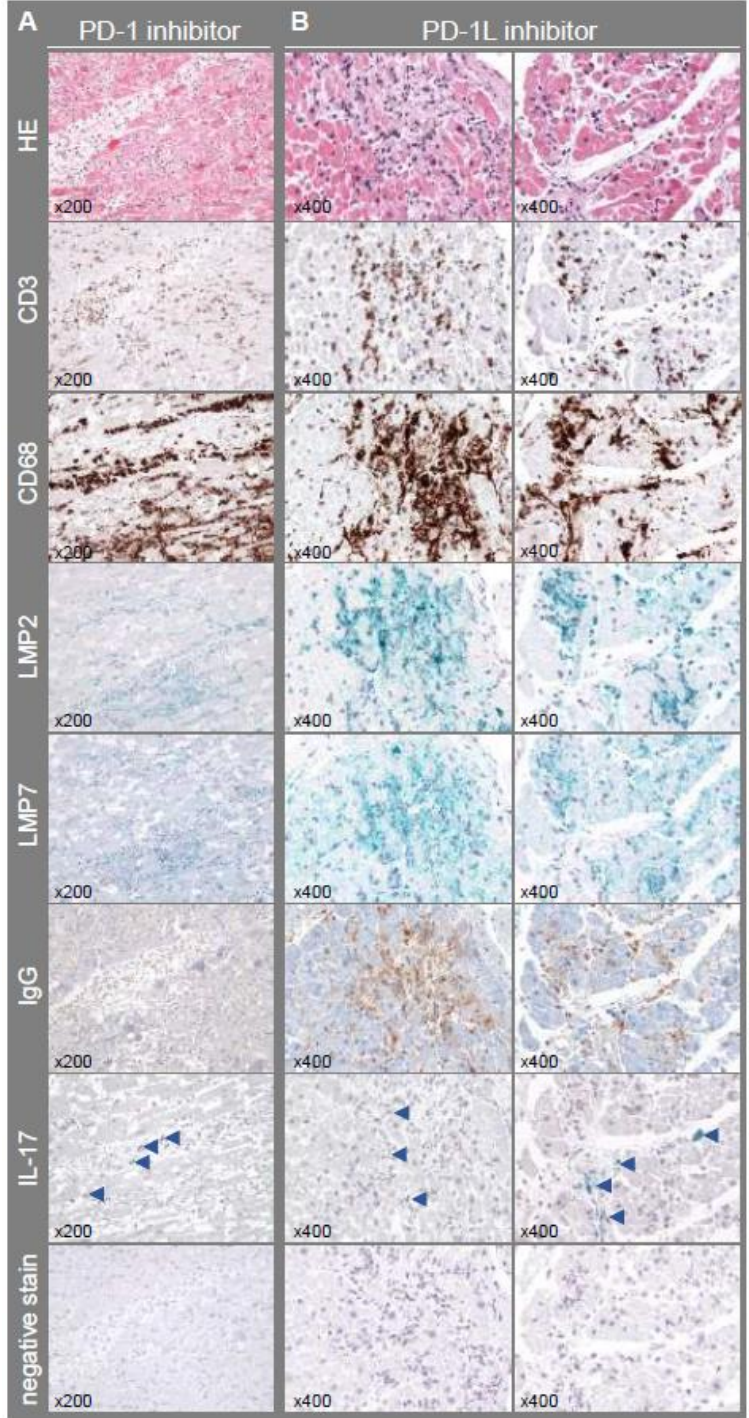
\* = P < 0,05

# Myokarditis

## Immun-Checkpoint-Inhibit.

**Patient 1:** A 78 year-old woman with metastatic renal cell carcinoma presented with edema and pain after receiving nivolumab (3 mg/kg, 2<sup>nd</sup> cycle). ICI-related myocarditis was demonstrated post mortem

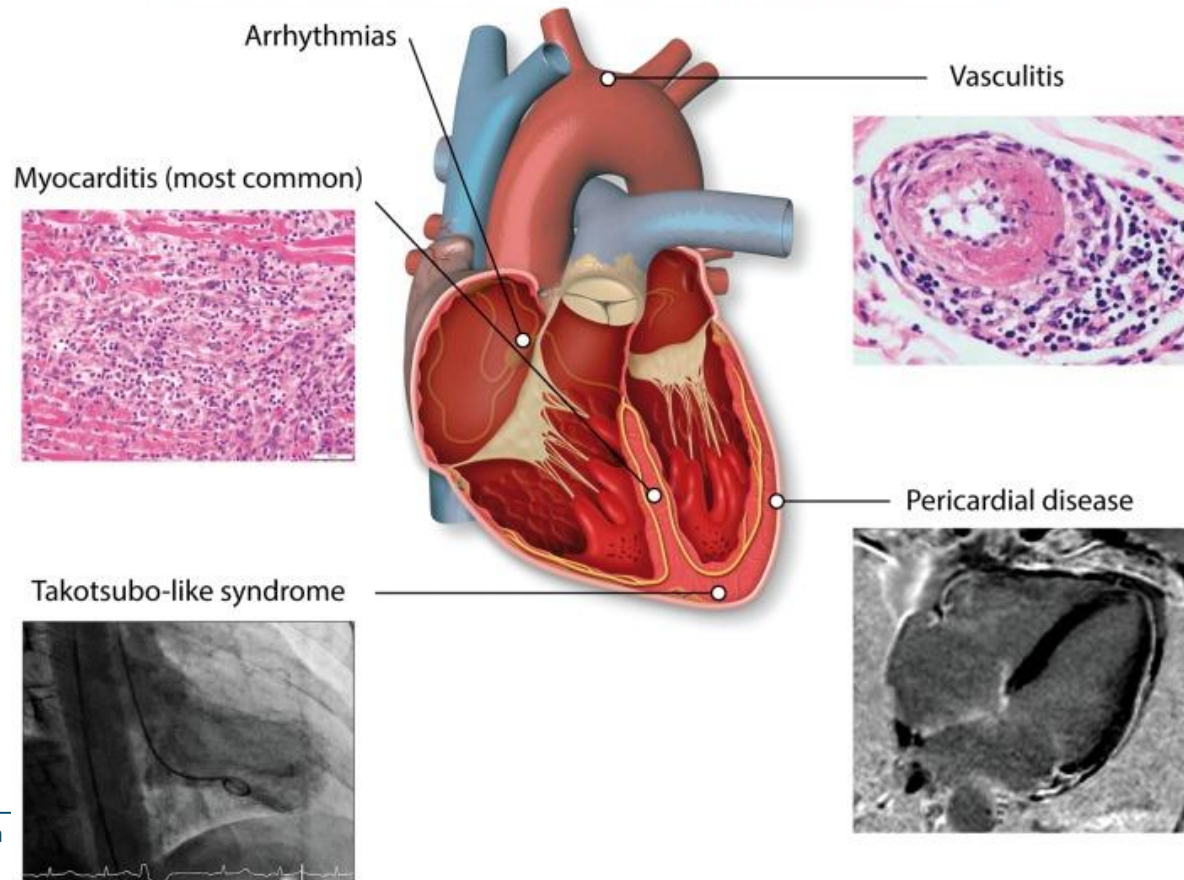
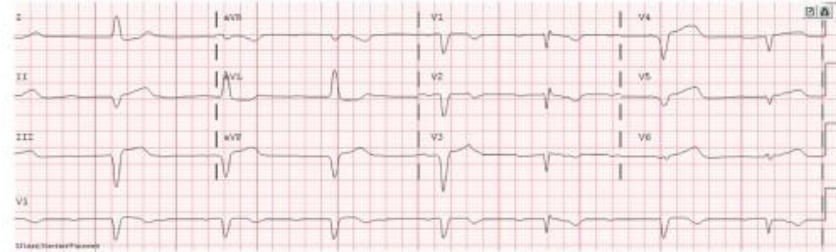
**Patient 2:** A 74 year-old man with metastatic non-small cell lung cancer presented with dyspnoe and chest pain after receiving durvalumab for the second time (1.125 mg). Elevated levels of troponin T (590 pg/ml) was detected. A coronary angiogram showed stable coronary arteria disease, and no signs of progression in comparison to an angiogram from 2016. Endomyocardial biopsies revealed ICI-related myocarditis and fibrosis.



# Myokarditis

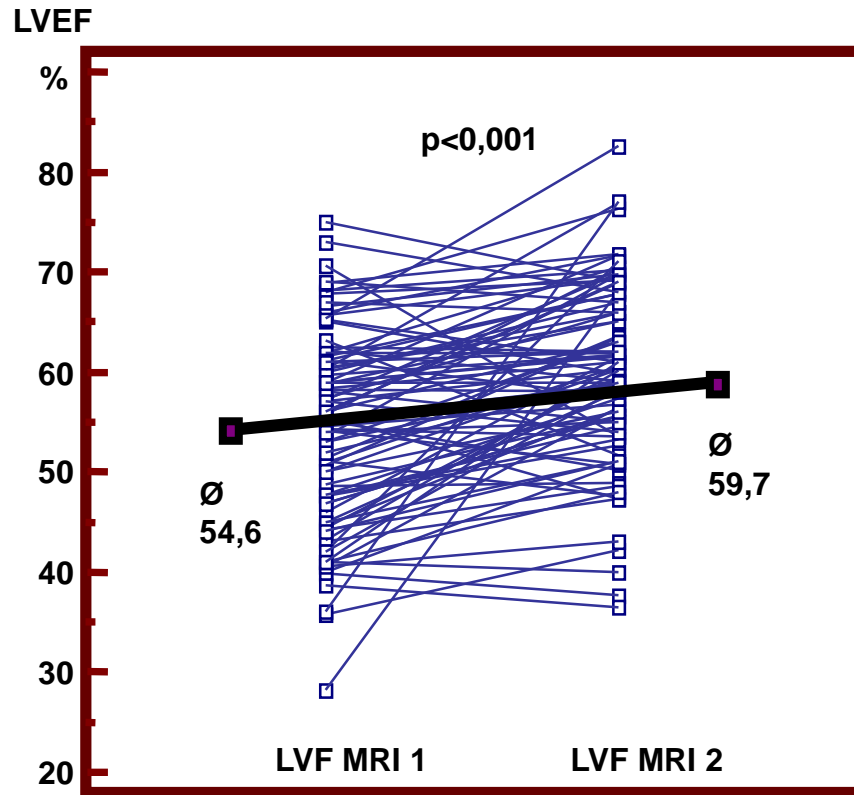
## Immun-Checkpoint-Inhibitoren

### Cardiovascular toxicity from ICIs:

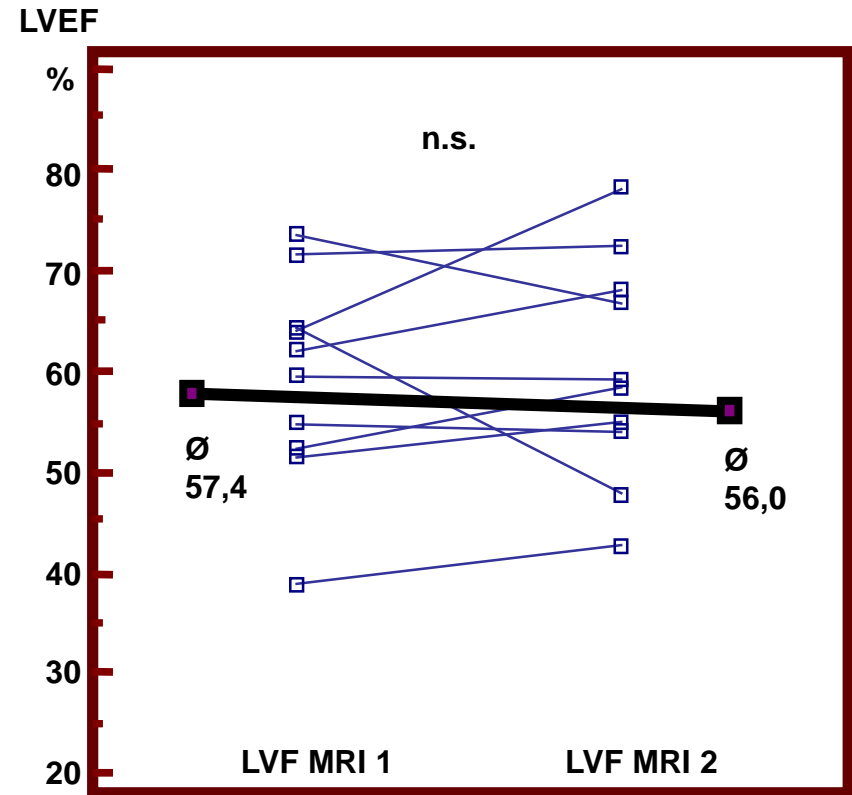


# Myokarditis – kardiales Autoantigen

## LVEF-Verlauf in Abhängigkeit von Troponin I Autoantikörpern in Myokardinfarktpatienten



cTnI-Ab negativ



TnI-Ab positiv

# Myokarditis

## Fallbeispiel 1

45 j Mann

Starker, stechend-drückender Thoraxschmerz

Relativ plötzlicher Beginn vor 18h, wellenförmig, belastungsabhängig ?

In den letzten 2 Wochen „grippig“ gefühlt, kein Fieber, sonst ok

Bisher keine Erkrankungen von Herz, Lunge

Art. Hypertonus, Raucher, pos. Familienanamnese für KHK, Apoplex

Labor: TnT: 0,47

Leuko: 5,8

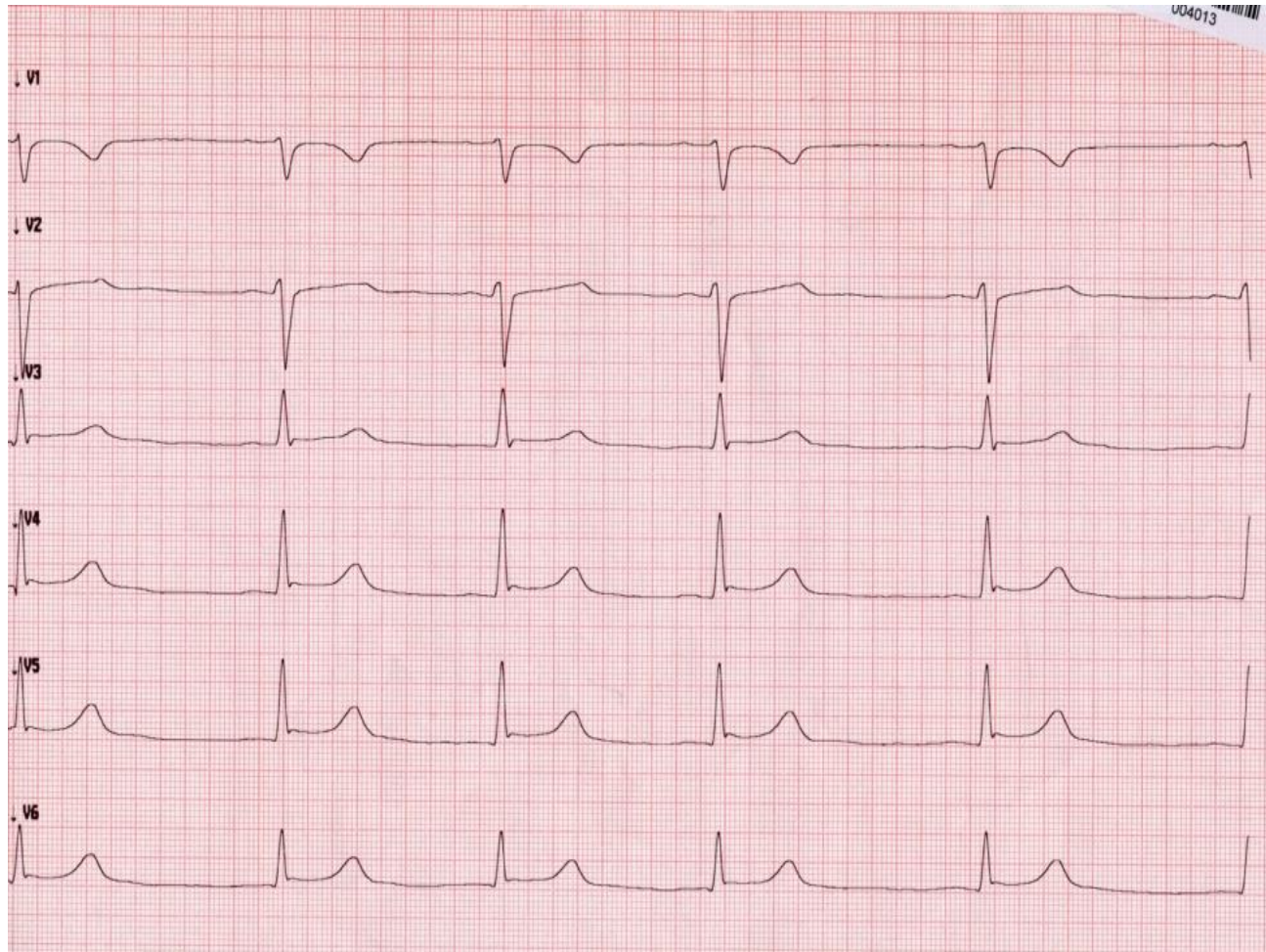
CRP: 8,4

Crea: 1,2



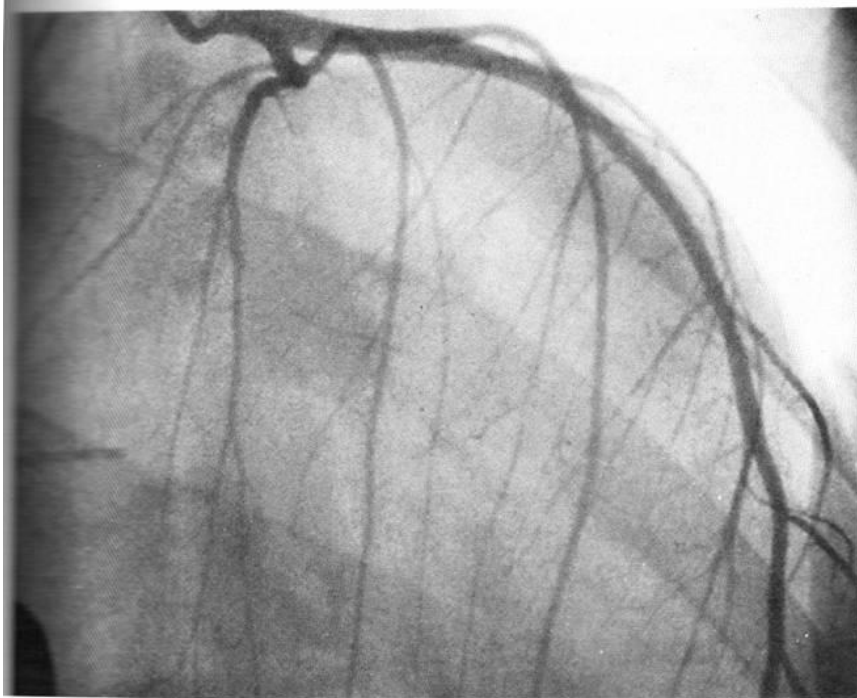
# Myokarditis

## Fallbeispiel 1 – EKG:

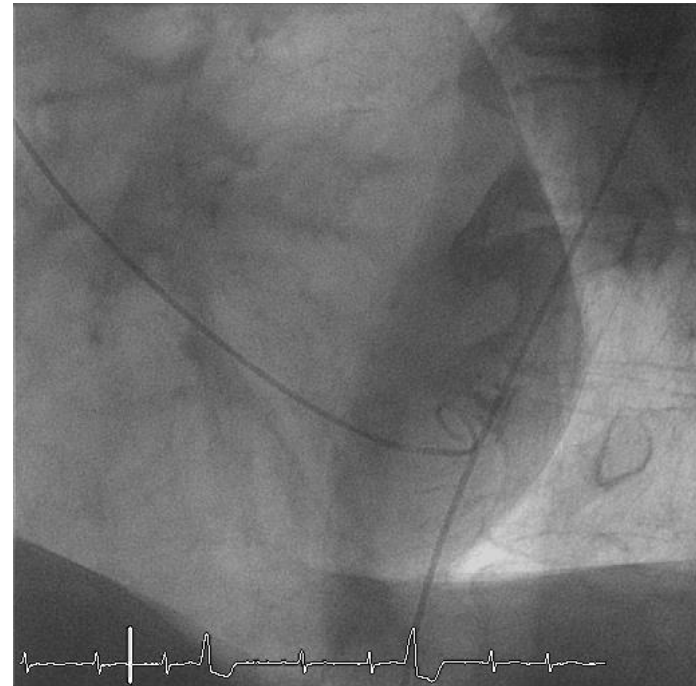


# Myokarditis

## Fallbeispiel 1 – Koronardiagnostik:



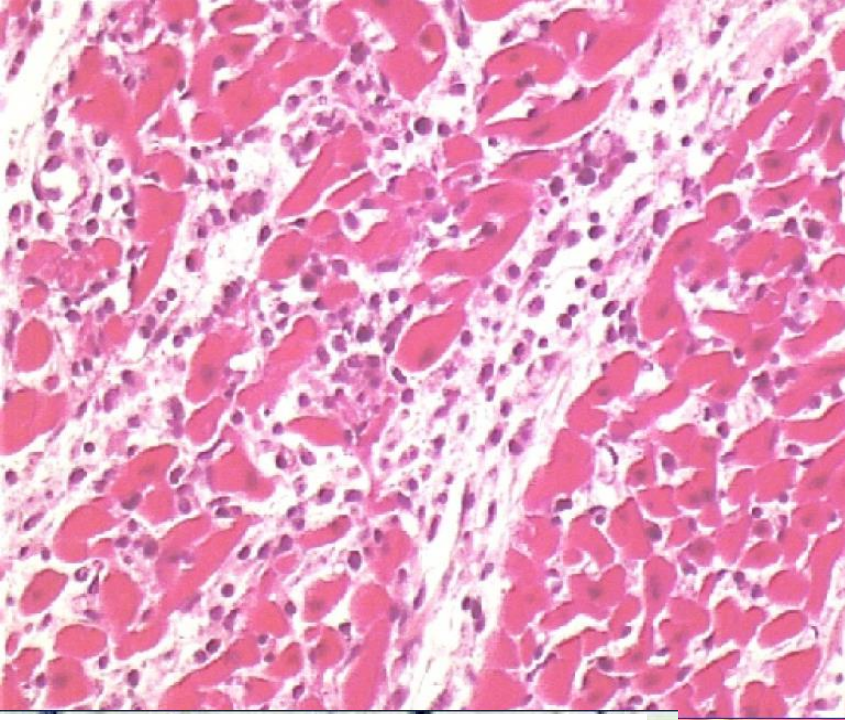
unauffällige Koronararterien



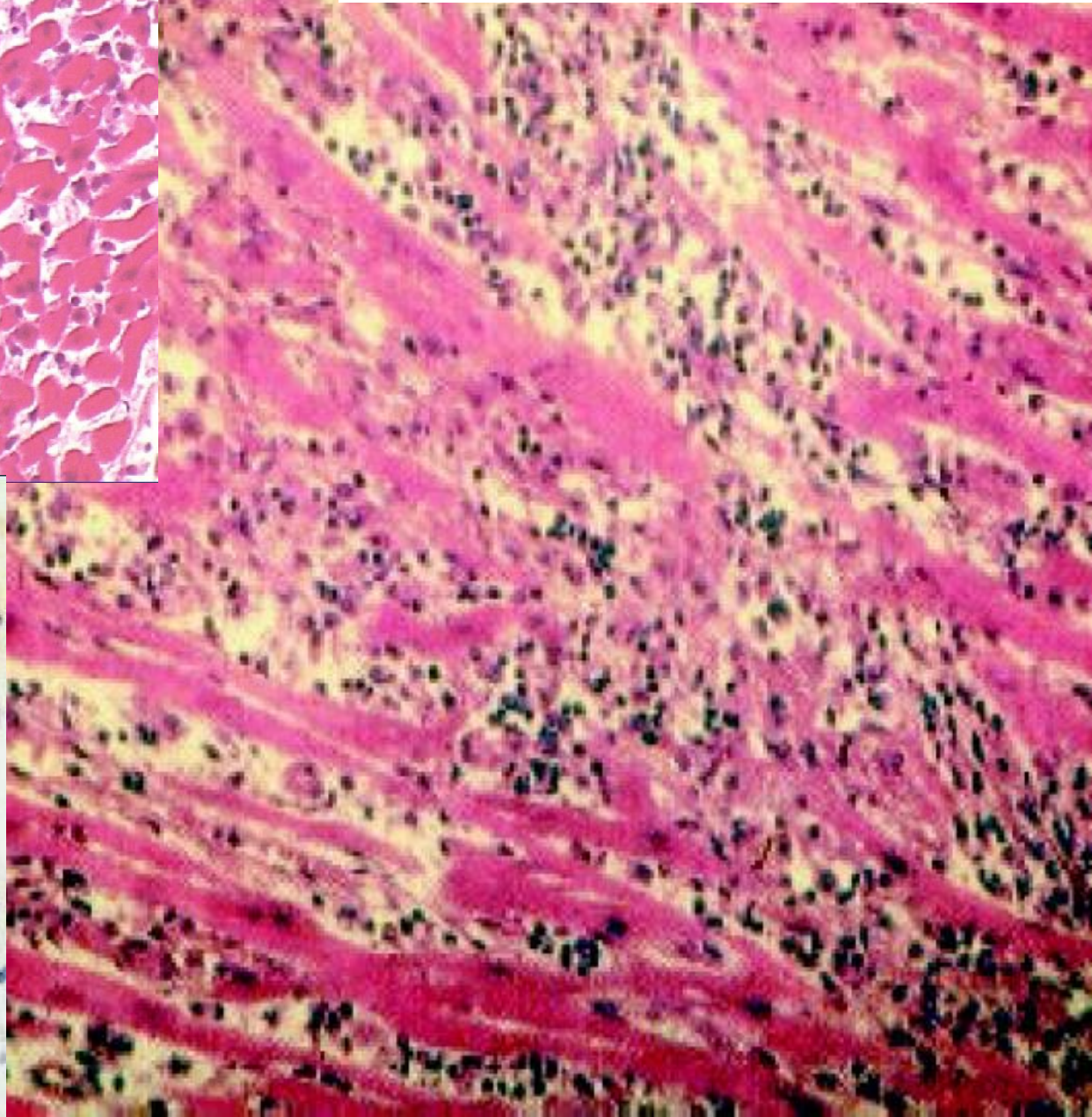
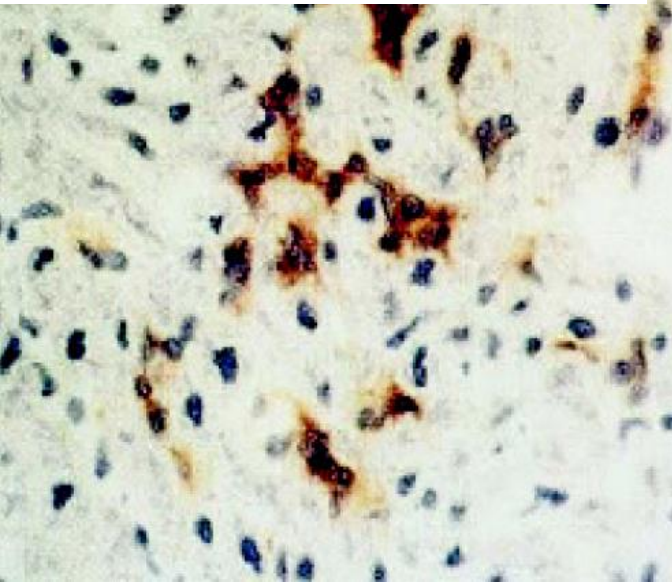
vergrößerter linker Ventrikel,  
hochgradig eingeschränkte  
linksventrikuläre Funktion



# Lymphozytäres Infiltrat bei akuter Myokarditis



CD3-pos. T-Lymphozyten  
(braun)



# Myokarditis

## Fallbeispiel 2

- 29-jährige Patientin mit Fieber und Abgeschlagenheit seit dem 29.08.
- Am 30.08. Einlieferung ins KH Heilbronn bei hämodynamisch relevanter VT (135/min)
- Troponin I 63,44 ng/ml (Norm < 0,16), LDH 1148 U/l, CK 1331 U/l

# Myokarditis

## Fallbeispiel 2

- Coro (KH Heilbronn): Gefäße o.B.  
EF 22%, diffuse Hypokinesie
- Entnahme von RV-Biopsien

# Myokarditis

## Fallbeispiel 2

- Aufnahme auf KINTE am 31.08.
- Arterenol 10/50: 5 ml/h
- Dobutrex 500/50: 5 ml/h
- BGA: pCO<sub>2</sub> 18 mmHg, pO<sub>2</sub> 111 mmHg, BE – 13, pH 7,33



# Myokarditis

## Fallbeispiel 2

----- Allgemeines Labor: Werte vom 01.09.2011 -----					
	Wert	Normb/Dimension	Parameter	Wert	Normb/Dimension
Natrium	126L	135-145 mmol/l	Kalium	5.44H	3,5-4,8 mmol/l
Calcium	2.15	2,1-2,65 mmol/l	Phosphat	2.73H	0,84-1,45 mmol/l
Kreatinin	1.79H	0,1-1,3 mg/dl	Harnstoff	131H	-45 mg/dl
Harnsaure	13.1H	-6 mg/dl	<b>CK</b>	<b>1601H</b>	<b>-170 U/l</b>
<b>c-Troponin T</b>	<b>12827</b>	<b>pg/ml</b>	<b>LDH</b>	<b>8396H</b>	<b>-248 U/l</b>
<b>GOT/AST</b>	<b>9538H</b>	<b>-35 U/l</b>	GPT/ALT	5308H	-35 U/l
AP	66	55-105 U/l	GGT	45H	-40 U/l
CHE	1.72L	4,26-11,2 kU/l	Ges.Eiweiss	55.2L	60-80 g/l
Ges.Bilirubin	0.80	-1.0 mg/dl	Dir.Bilirubin	0.39H	-0.3 mg/dl
Albumin quant.	34.3	30-50 g/l	IgG		
p-Amylase	48	8-53 U/l	Lipase	39	-51 U/l
<b>CRP</b>	<b>142.4H</b>	<b>-5 mg/l</b>	BKS 1h		
INR	1.79H	-1.2	Quick	37.0L	70-125 %
aPTT	29.4	-35 s	Fibrinogen		
Glucose nue.	146H	65-110 mg/dl	HbA1c		
Haemoglobin	11.8L	12-15 g/dl	Erythrozyten	4.1	4-5,2 /pl
Haematokrit	0.330L	0,36-0,47 l/l	Retikulozyten		
MCV	79L	83-97 fl	MCH	29	27-33 pg
Thrombozyten	123L	150-440 /nl	<b>Leukozyten</b>	<b>14.50H</b>	<b>4-10 /nl</b>
Neutroph.G. (mech.)			Neutroph.G.-abs.	12.6H	1,8-7,7 /nl
Lympho (mech.)			Lymphozyten (mech.)	1.5	1,0-4,8 /nl
Monozyten (mech.)			Mono. (abs.)	0.4	0,2-0,8 /nl
Vitamin B12			Magnesium	1.64H	0,75-1,05 mmol/l
CDT			Laktat	8.40H	0,9-1,6 mmol/l
NT-ProBNP			Chlorid	98	97-110 mmol/L

----- Speziallabor: Werte vom 01.09.2011 -----					
Parameter	Wert	Normb/Dimension	Parameter	Wert	Normb/Dimension
TSH	3.58	0,4-4,0 mU/l	TSH-Rezeptor-AK (TR)		

----- Urin: Werte vom 01.09.2011 -----					
Parameter	Wert	Normb/Dimension	Parameter	Wert	Normb/Dimension
Erys /Tstr.	Ca 25	/µl	Leuko /Tstr.	Ca 70	/µl
Eiweiss/Tstr.	30.00	mg/dl	Glucose/Tstr.	negativ	mg/dl
Ketone /Tstr.	negativ	mg/dl	Bilirub/Tstr.	SCHWACH	mg/dl
Urobil /Tstr.	0.2	mg/dl	Nitrit /Tstr.	negativ	
pH /Tstr.	5.00		SpezGew/Tstr.berech		

# Myokarditis

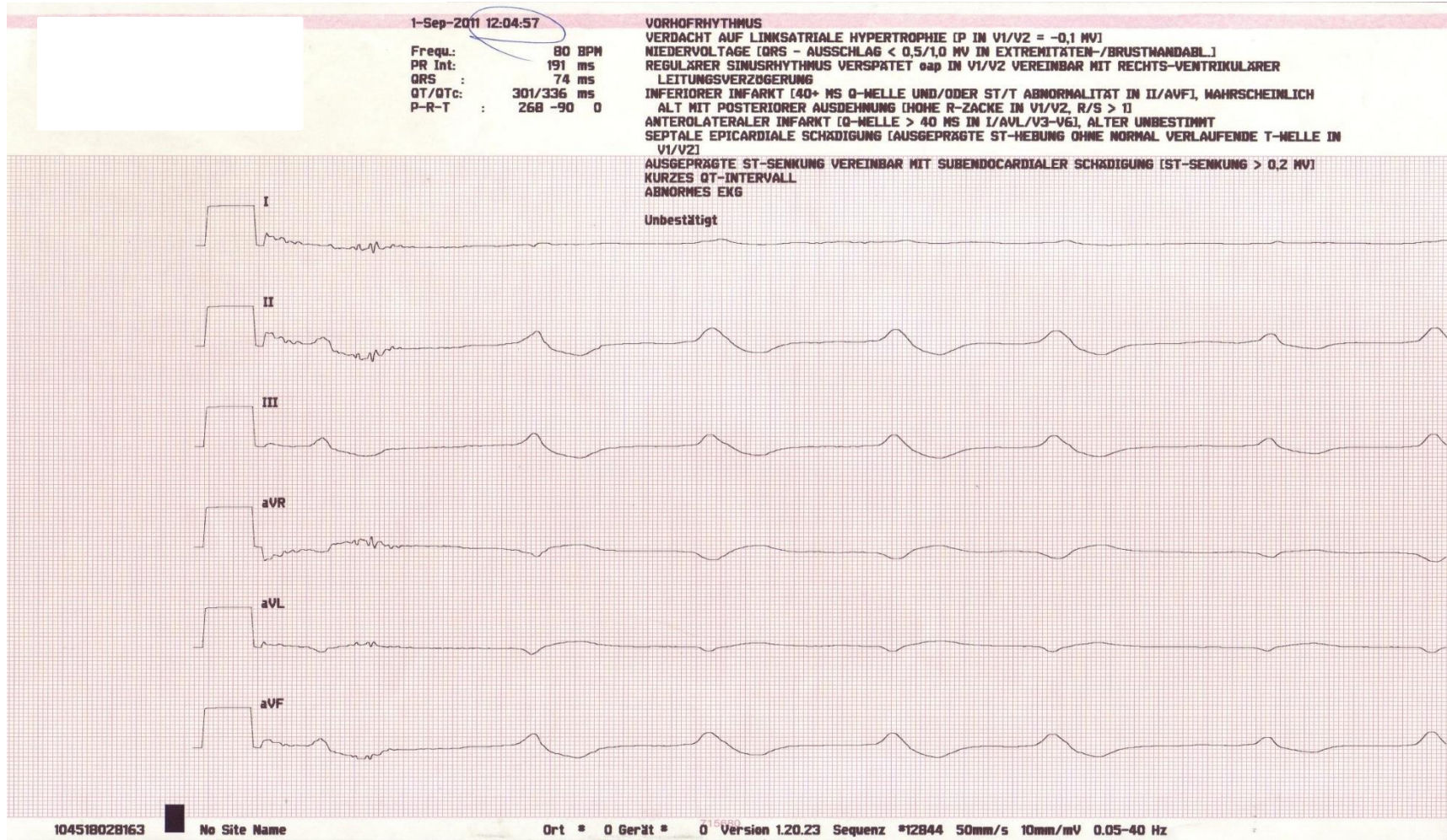
## Fallbeispiel 2 - Echo

- EF 25 %
- VCI 24 mm
- PA-Druck 34 mmHg
- Hypokinesie aller Wandabschnitte
- Ausgeprägte Pleuraergüsse bds.



# Myokarditis

## Fallbeispiel 2 – EKG





# Myokarditis

## Fallbeispiel 2



# Myokarditis

## Fallbeispiel 2 – Stationärer Verlauf

- Am 01.09 erneute hämodynamisch relevante VT, Gabe von 150mg Cordarex als KI mit anschließender Terminierung.
- Zunehmende hämodynamische Verschlechterung mit einmaliger Hypotonie (60/40 mmHg). Auf Supra- Bolusgabe dann wieder hämodynamische Stabilisierung.

# Myokarditis

## Fallbeispiel 2 – Stationärer Verlauf

- Gegen 13:45 Uhr dann elektromechanische Entkopplung, sofortige ITN und CPR
- Supramaximale Katecholamintherapie mit Dobutrex, Arterenol und Suprarenin
- Notfallmäßige Impella-Implantation unter CPR
- Exitus letalis 17:10 Uhr

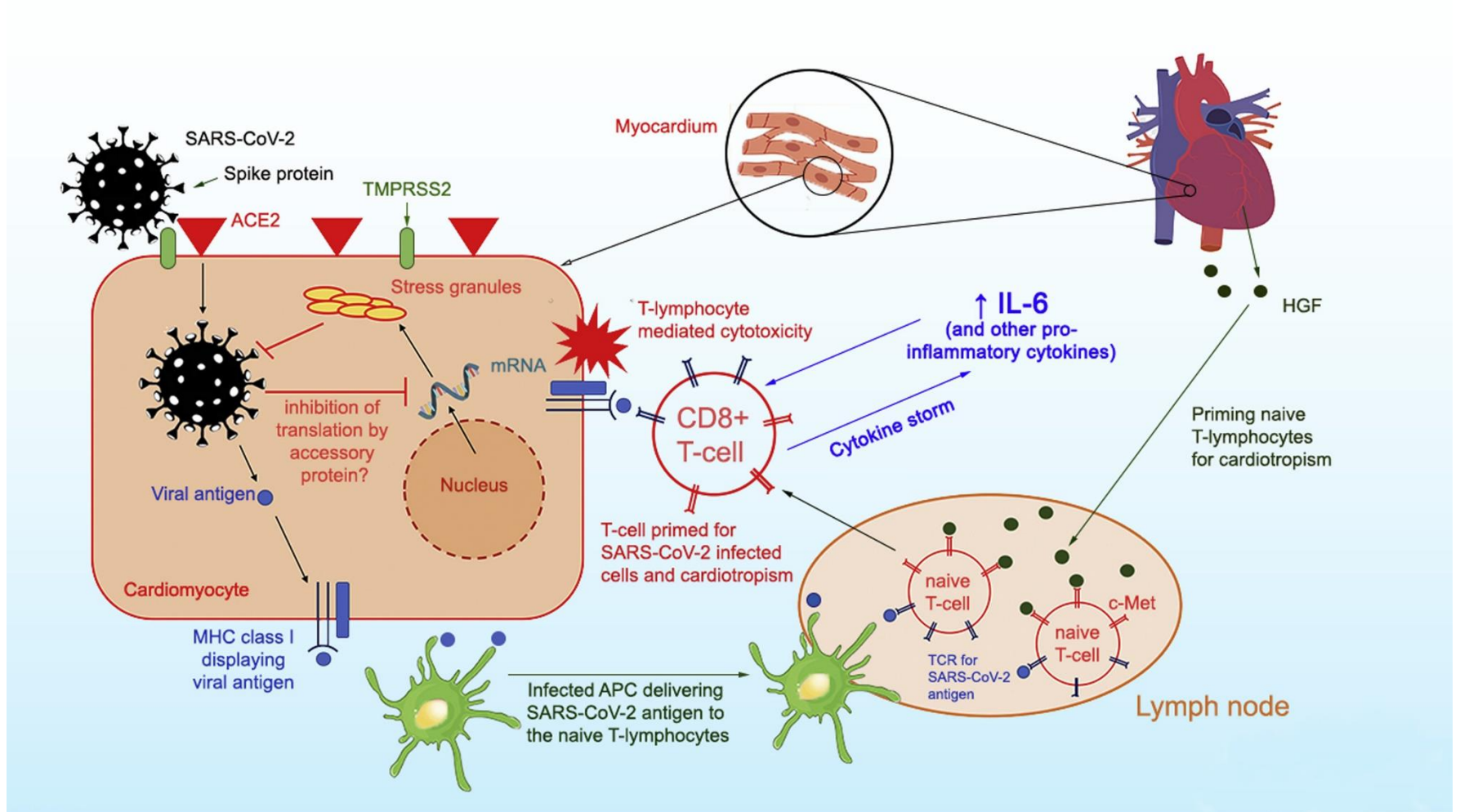
# *Myokarditis*

## Fallbeispiel 2 – vorläufige Bx-Ergebnis

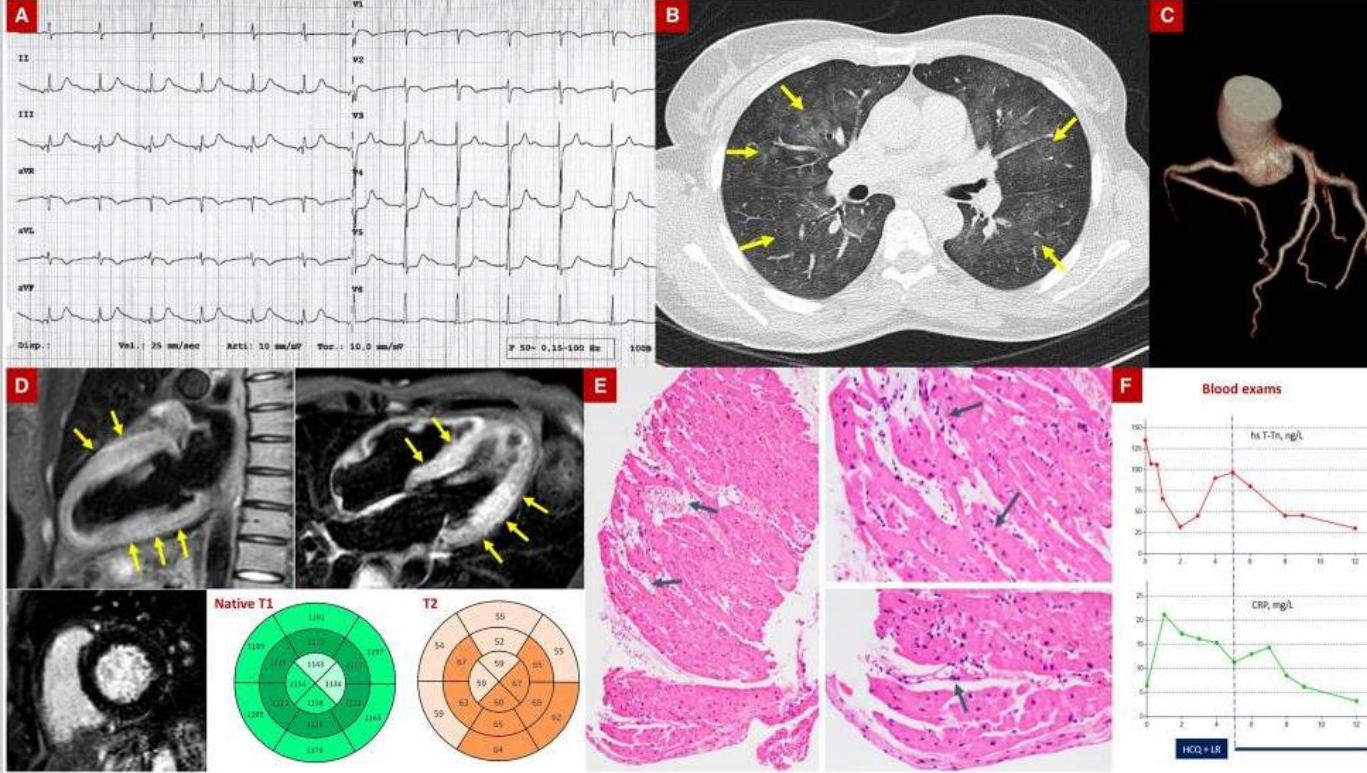
- Akute lymphozytäre Myokarditis mit Endokardbeteiligung
- Keine eosinophile Myokarditis, keine Riesenzellmyokarditis
- Multiple Nekrosen, assoziiert mit zahlreichen Entzündungszellen
- V.a. virale Myokarditis

# Myokarditis

## SARS-CoV-2







Sala S, et al. Eur Heart J 2020

Mild ST-segment elevation in leads V1–V2 and aVR, reciprocal ST depression in V4–V6, hs troponin T: 135–107–106 ng/L, NT-proBNP 512 pg/mL, CRP 18 mg/L (normal value <6). LVEF 43% with inferolateral wall hypokinesia.

Coronary computed tomography angiography (CTA) was acquired to rule out coronary artery disease (CAD). Baseline chest scan (*Panel B*) confirmed bilateral patchy ground-glass opacities; CTA showed no aortic dissection, pulmonary embolism, or epicardial CAD (*Panel C*).

Both cardiac magnetic resonance (CMR) and endomyocardial biopsy (EMB) were planned to clarify diagnosis.

EMB (*Panel E*, day 7) documented diffuse T-lymphocytic inflammatory infiltrates (CD3+ >7/mm<sup>2</sup>) with huge interstitial oedema and limited foci of necrosis. No replacement fibrosis was detected, suggesting an acute inflammatory process. Molecular analysis showed absence of the SARS-CoV-2 genome within the myocardium.

The final diagnosis was acute virus-negative lymphocytic myocarditis associated with SARS-CoV-2 respiratory infection.

The patient started empirical treatment with lopinavir/ritonavir 500 mg b.i.d. and hydroxychloroquine 200 mg b.i.d.

Preserved systolic function (LVEF 65%) was maintained, ECG normalized, and both troponin T and C-reactive protein showed progressive improvement (*Panel F*). The patient was discharged with no symptoms (day 13).



Vielen Dank für  
Ihre Aufmerk-  
samkeit!





**Tab. 4 Immunsuppressive Behandlung bei Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie. (Modifiziert nach [6])**

Autor/Referenz	Studie	Jahr	Typ	Anzahl Pat/Ko	Pat mit	Endpunkt	Ergebnis
<i>Kontrollierte Studien</i>							
Parrillo et al. [34]	Prednison bei DCM	1989	RCT mit P	102 (60/62)	„Reaktive“ DCM n = 60	EF-Verbesserung nach 3 Monaten	Positiv für EF, LVEDD, Belastbarkeit
Mason et al. [40]	MTT	1995	RCT P + CyA oder Aza	111 (64/47)	Histologisch akute M (Dallas)	EF nach 6 Monaten	Neutral
Wojnicz et al. [36]	Aza + P	2001	RCT	84 (41/43)	DCM, z. T. ohne EMB, keine PCR	EF nach 3 und 24 Monaten	Positiv
Frustaci et al. [35]	Aza + P	2003	Retrospektive Zuordnung	41 (41/0)	iDCM (WHF)	EF nach 3 und 6 Monaten	Gebessert bei virusnegativen Pat
Frustaci et al. [37]	TIMIC	2009	Doppelt blinde RCT	43/42	iDCM (WHF)	EF nach 6 Monaten	Positiv
Maisch et al. [39]	ESETCID	2011	Doppelt blinde RCT	54/47	iDCM (WHF)	EF, Histologie bei Ko	Positiv
Cooper et al. [42]	Riesenzell-M	2008	Abgebrochene RCT	11	Riesenzell-M	Überleben nach 12 Monaten	Positiv
<i>Beobachtungs- und Registerstudien (B+R) oder kleine kontrollierte Studien</i>							
Edwards et al. [43]	P vs. Plac	1982	Kontrolliert	10 (5/5)	iDCM	EF und Klinik	Fallzahl unzureichend
Fenoglio et al. [44]	P vs. P + Aza	1983	2 Therapiearme	22 (18/4)	iDCM	EF und Klinik	Keine PCR, neutral
Lathem et al. [45]	P vs. Plac	1985	Kontrolliert, aber keine Biopsie	52 (26/26)	V. a. iDCM und DCM	Klinik	Keine PCR, keine Biopsie, pos. Trend
Maisch et al. [46]	P + Aza vs. Plac	1994	Kontrolliert mit Biopsie	42 (21/21)	iDCM und M	EF und Klinik	Positiv bei PCR-negativen Pat
Kühl et al. [47]	P	1994	B+R-Studie	31	iDCM	EF und Klinik	Positiv bei 20 von 31 Pat, keine Ko
Camargo et al. [48]	P	1995	B+R-Studie	68	M und iDCM bei Kindern	Klinik	Positiver Trend, keine Ko
Escher et al. [49]	P + Aza	2016	B+R-Studie	114	Virusnegative M oder iDCM	EF nach 6 Mo + FU	Positiv, aber keine Ko

*RCT* randomisierte, kontrollierte Studie, *P* Prednison, *Aza* Azathioprin, *CyA* Cyclosporin A; *EF* Ejektionsfraktion, *LVEDD* linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, *DCM* dilatative Kardiomyopathie, *iDCM* inflammatorische DCM, *M* Myokarditis, *Pat* Patienten, *Ko* Kontrollen, *WHF* Histologie nach Kriterien der World Heart Federation 2000, *PCR* Polymerasekettenreaktion, *FU* Follow-up, *EMB* Endomyokardbiopsie, *Plac* Placebo

# Myokarditis

**Tab. 5** Intravenöse Immunglobuline bei Myokarditis und inflammatorischer Kardiomyopathie. (Modifiziert aus [6])

Autor/Referenz	Studie	Jahr	Typ	Anzahl Pat/Ko	Pat mit	Endpunkt	Ergebnis
Drucker et al. [49]	B+R, hist. Ko	1994	2 g/kg Ig i. v., Einmaldosis	46 Kinder	V. a. M, keine PCR	LVEDD, Überleben	Positiv
McNamara et al. [50]	B+R, keine Ko	1997	2 g/kg Ig i. v.	10	V. a. M, keine PCR	EF nach 12 Mo	Positiv
McNamara et al. [51]	IMAC, RCT	2001	2 g/kg Ig i. v., Einmaldosis	62	Nur 13 von 62 mit iDCM ohne M	EF und Klinik	Neutral
Kishimoto et al. [52]	B+R, keine Ko	1994	1–2 g/kg Ig i. v., Einmaldosis	9	Nur 4 mit M	EF und Überleben	Positiver Trend
Dennert et al. [53]	B+R	2010	2 g/kg Ig i. v., Einmaldosis	25	DCM + PVB19	EF nach 6 Mo, red. Viruslast	Positiv
Maisch et al. [54]	RCT	2004	Hyperimmunglobuline	35 (18/17)	CMV-M	EF, Virus- u. Entzündungseradikation	Positiv

*RCT* randomisierte, kontrollierte Studie, *B+R* Beobachtungs- und Registerstudien, *Ig* Immunglobulin, *PVB19* Parvovirus B19, *EF* Ejektionsfraktion, *LVEDD* linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, *DCM* dilatative Kardiomyopathie, *iDCM* inflammatorische DCM, *CMV* Zytomegalievirus *M* Myokarditis, *Pat* Patienten, *Ko* Kontrollen, *PCR* Polymerasekettenreaktion, *Mo* Monate

**Table 2** Serum cardiac autoantibodies in autoimmune myocarditis/dilated cardiomyopathy: frequency in myocarditis/dilated cardiomyopathy, other cardiac disease (OCD) and normals

Cardiac autoantibody (Ab)	% aabs positive		%antibody positive		Functional effect/clinical relevance	References
	Myoc	DCM	OCD	Normal		
Muscle-specific ASA, (AFA,IFA,AMLA)	28–59*	9–41*	NT	0–25	Myocytolysis	72,77,57,64
Cardiac-specific						
AHA	41–56* <sup>^</sup> <sup>^</sup>	26–30* <sup>^</sup> <sup>^</sup>	1–4	3	Cardiac- and disease-specific early predictors; predict DCM development in relatives	9 <sup>2</sup> ,50 <sup>2</sup> ,35 <sup>2</sup> , 36 <sup>2</sup> ,118 <sup>2</sup> ,52 <sup>2</sup>
AIDA	17* <sup>^</sup> <sup>^</sup>	16* <sup>^</sup> <sup>^</sup>	2–4	0		
Anti-Beta1-AR	33 NT 73–96* <sup>^</sup> <sup>^</sup> NT	40–51 <sup>^</sup> 35* <sup>^</sup> <sup>^</sup> 29–95* <sup>^</sup> <sup>^</sup> 27–28	13–55 16 8 10	0–13 7 0 0	Negative predictors, pro-apoptotic and other <i>in vitro</i> effects <sup>b</sup>	48,55,61–63,66 <sup>2</sup> ,72,74–76, 78,84,109,88,90,92,93,98
Anti-Beta2-AR	NT NT NT	30–38 <sup>^</sup> 13–14 30–75 <sup>2</sup>	33 37	15 18	Association with idiopathic arrhythmia	53 <sup>^</sup> ,62,69 <sup>2</sup> ,89
Anti-muscarinic acetylcholine receptor-2	11 NT	30–77 <sup>c</sup> 83 <sup>e</sup>	23 <sup>d</sup> –61	8–13	Negative inotropic, muscarinic effects Association with atrial arrhythmia	47 <sup>d</sup> ,48 <sup>e</sup> ,54,58,59,70,74– 75,88,94,98
Cardiodepressant (Fγ-gamma-receptor 2a)	NT	64			Negative inotropic effects in rat and human myocytes <i>in vitro</i>	56,66 <sup>^</sup> ,85–87,91 <sup>^</sup>
Anti-Ky channel-interacting protein 2, KChIP2.6—ELISA)	NT	14 <sup>^</sup>	8	4	Increased cell death in myocytes <i>in vitro</i>	
Anti-Alpha-MHC (cardiac-specific)	17–37* <sup>^</sup> <sup>^</sup>	20–46* <sup>^</sup> <sup>^</sup>	4–16	0–2.5	Negative predictors, pro-apoptotic	109,51 <sup>2</sup> ,60 <sup>2</sup> , 118 <sup>2</sup> ,140 <sup>2</sup>
Anti-Beta-MHC (muscle-cross reactive)						68,95,96
Anti-MLC 1v	NT	17 <sup>^</sup> –35	25	0–15		51,67 <sup>^</sup>
Anti-tropomyosin	NT	55 <sup>^</sup>	21	NT		67
Anti-non-myofibrillar	NT	46* <sup>^</sup> <sup>^</sup>	17	0		51 <sup>2</sup>
Anti-MHC	NT	67 <sup>^</sup>	42	NT		67
Anti-actin	NT	71 <sup>^</sup>	21	NT		67
Anti-Troponin I,T	NT	1.7 <sup>^</sup> –20 <sup>^</sup>	0 <sup>^</sup> –18	0–4	Negative predictors	66,68,80
Anti-laminin	73	78	25–35	6		97
Anti-HSP60,70	NT	10–85 <sup>^</sup>	1–42	3		67,79
Anti-s.Na/K-ATPase	26*		NT	2	Ventricular tachycardia predictors	49
Anti- ANT	91* <sup>^</sup> <sup>^</sup>	57* <sup>^</sup> <sup>^</sup>	0	0	Negative inotropic	81–83 <sup>2</sup>
Anti-M7	13*	31*	10	0		65
Anti-BCKD-E2	100* <sup>^</sup>	60* <sup>^</sup>	4	0		46